

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/088107 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/04,  
401/14, 403/04, 409/14, 413/04, 471/04, C07F 5/02, A61K  
31/4155, 31/4184, 31/423, 31/437, 31/4439, 31/4725,  
31/496, 31/517, 31/5377, 31/5415, 31/551, A61P 1/04,  
3/04, 11/00, 17/00, 31/04, 31/12, 31/18, 33/00, 35/00,  
35/02, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04156

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-129959 2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 一  
郎 (YOSHIDA, Ichiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県  
つくば市天久保 1-10-12 グランドヒルズ  
つくば西番館 201 号 Ibaraki (JP). 米田 直樹  
(YONEDA, Naoki) [JP/JP]; 〒305-0032 茨城県つく  
ば市竹園 1-906-306 Ibaraki (JP). 大橋 芳章  
(OHASHI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つく  
ば市観音台 1-35-19 ルミナス観音台式番館  
502 号 Ibaraki (JP). 鈴木 秋一 (SUZUKI, Shuichi)

[JP/JP]; 〒300-1222 茨城県牛久市南 7-44-17  
Ibaraki (JP). 宮本 光明 (MIYAMOTO, Mitsuki) [JP/JP];  
〒302-0811 茨城県土浦市上高津 1610-10  
Ibaraki (JP). 宮崎 太 (MIYAZAKI, Futoshi) [JP/JP]; 〒  
305-0061 茨城県つくば市稲荷前 9-7 つくばね第二  
寮 302 号 Ibaraki (JP). 瀬下 秀則 (SESHIMO, Hide-  
nori) [JP/JP]; 〒335-0021 埼玉県戸田市新曽 181-1  
フレンドリー春大路 107 号 Saitama (JP). 鎌田 淳一  
(KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば  
市天久保 2-23-5 メゾン学園 306 Ibaraki (JP).  
高瀬 保孝 (TAKASE, Yasutaka) [JP/JP]; 〒300-0312 茨  
城県稲敷郡阿見町南平台 1-14-15 Ibaraki (JP).  
白戸 学 (SHIRATO, Manabu) [JP/JP]; 〒300-3261 茨城  
県つくば市花畑 1-8-53 Ibaraki (JP). 下窪 大哉  
(SHIMOKUBO, Daiya) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県  
つくば市稲荷前 9-7 つくばね第二寮 111 号 Ibaraki  
(JP). 佐久間 義範 (SAKUMA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒  
300-0837 茨城県土浦市右羽 25-3 Ibaraki (JP). 横  
浜 廣光 (YOKOHAMA, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒302-0127  
茨城県守谷市松ヶ丘 3-1-14 Ibaraki (JP).

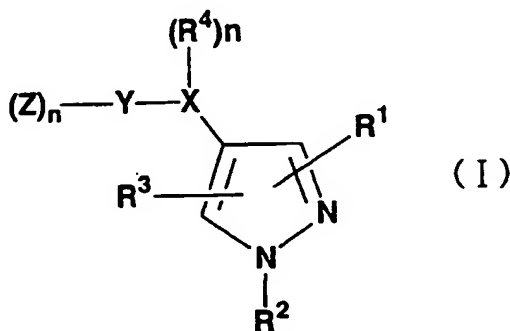
(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-  
0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長  
ビル 6 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NITROGENOUS FUSED-RING COMPOUND HAVING PYRAZOLYL GROUP AS SUBSTITUENT AND MEDIC-  
INAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称: ピラゾリル基を置換基として有する含窒素縮合環化合物およびその医薬組成物



(57) Abstract: A compound having excellent inhibitory ac-  
tivity against STAT 6. It is a compound represented by the fol-  
lowing general formula (I), a salt thereof, or a hydrate of either.  
(I) In the formula, X represents a nitrogenous fused aromatic  
heterocyclic group, e.g., imidazo[1,2-a]pyridine, and has (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>  
as a substituent; Y represents C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, etc.; n in (Z)<sub>n</sub>  
is an integer of 0 to 3 and Z's each independently represents  
(1) hydrogen, (2) amino, etc.; R<sup>1</sup> represents (1) hydrogen, (2)  
halogeno, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen or a protective group;  
and R<sup>3</sup> represents hydrogen, halogeno, etc.

[続葉有]

WO 02/088107 A1

200

41

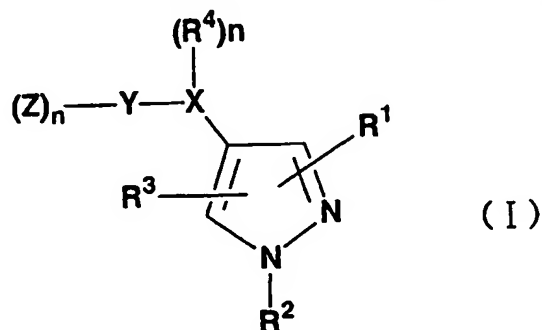
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れた S T A T 6 活性化阻害作用を有する化合物及びその医薬組成物を提供する。詳しくは、下記一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物を提供する。



式中、Xはイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジンなどの含窒素縮合芳香複素環基を示し、( R<sup>4</sup> )<sub>n</sub>を置換基として有する；Yは、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基等を示す；( Z )<sub>n</sub>は、nは0 - 3の整数であり、Zは各々独立して ( 1 ) 水素原子、( 2 ) アミノ基等を、R<sup>1</sup>は、( 1 ) 水素原子、( 2 ) ハロゲン原子等を、R<sup>2</sup>は、水素原子、保護基を示す；R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子等を示す。



## 明細書

ピラゾリル基を置換基として有する含窒素縮合環化合物およびその医薬組成物

## 技術分野

本発明は、STAT6 活性化阻害作用を有する新規な含窒素縮合環化合物に関する。

## 従来技術

アレルギー性疾患（例えば気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、等）の発症率は先進国を中心に増加の一途をたどっており、社会的に重要な問題となっている。近年の精力的な研究によって、免疫担当細胞が引き起こすアレルギー性炎症がアレルギー性疾患の基礎的な病態になっていると認識されている。免疫系のバランス・恒常性において中心的な役割をはたしているのは、ヘルパーT細胞とよばれるリンパ球で、分泌されるサイトカインのパターンによってヘルパーI型T細胞（Th1）とヘルパーII型T細胞（Th2）とに分類される（Mosmann et al., J. Immunol. 136: 2348, 1986）。Th1細胞は細胞性免疫応答に関与することが知られ、Th2細胞はインターロイキン（IL）-4、IL-5、IL-10、IL-13などのサイトカインを産生し、体液性免疫応答を賦活することが知られている。気管支喘息、アトピー性皮膚炎、等のアレルギー性疾患の患者におけるTh1とTh2のバランスは、多くの場合、Th2優位に傾いていると報告されている。Th2から分泌されるIL-5、IL-3、等のサイトカインは、好酸球に作用してその浸潤を促すことから、Th2優位は、即時型アレルギー反応だけでなく、遅延型アレルギー反応を引き起こす原因の一つと捉えられている。

一方、アレルギー疾患の多くは、IgE依存性アレルギーである。疫学的には、喘息やアトピー性皮膚炎、等の疾患と、血清総IgEレベルや抗原特異的なIgE抗体レベルとの間には明確な相関が知られている。アレルゲンの感作によってB細胞で生産された抗原特異的IgEは、マスト細胞上の高親和性IgEレセプターに

結合し、再度アレルゲンにさらされると、アレルゲンとIgEとの結合が引き金となって、マスト細胞が脱顆粒をおこし、即時型アレルギー疾患が引き起こされると考えられている。IgE抗体を産生するB細胞の活性化、B細胞クラススイッチ、マスト細胞の増殖やヒスタミンの分泌促進において中心的役割を担うのはIL-4とIL-13、つまり、Th2細胞から産生されるサイトカインである。また、Th2細胞自身の活性化においても該Th2タイプサイトカインが中心的な役割を担っているとされており、例えばIL-4は、末梢ナイーブT細胞からTh2への分化に作用し、Th2優位の状態を形成し、Th2自身もIL-4、IL-13の分泌によって免疫反応を引き起こすと報告されている。このように、気管支喘息におけるアレルギー性炎症には、Th2細胞とIgE抗体とが密接に関与し、なかでもTh2細胞はアレルギー反応を制御する細胞として注目されている。

現在、臨床における気管支喘息の治療においては、吸入ステロイドがベース薬として使用されつつあるが、病状のコントロールに経口ステロイドの使用を余儀なくされる場合や呼吸機能不十分のため吸入製剤が不適当な場合もある。一方で、ステロイドには副作用問題があって、抵抗力の弱い小児や老人への投与には慎重にならざるをえないし、経口ステロイドの場合でもコントロール困難なステロイド抵抗性の患者も存在する。また、アトピー性皮膚炎の治療においてもステロイドが多用されているが、副作用の問題から長期間の投与に慎重にならざるを得ない。

STAT (signal transduction and activation of transcription) タンパク質は、サイトカインレセプターからの情報を核内に伝達するSH2 (Src Homology 2) 領域含有細胞内タンパク質で (Darnell J. et al., Science, 264, 1415-1421 (1994))、それ自身が転写因子として機能する。STATタンパク質のうち、STAT6はIL-4とIL-13のシグナルを伝達する重要な転写因子として知られており (Quelle F W et al., Mol. Cell Biol., 15, 3336 (1995))、IL-4やIL-13の作用を無効にするためには、STAT6を介するシグナル伝達経路の遮断が極めて有効であると考えられている。例えば、STAT6を抑制すると、IgEレセプターのup-regulationが阻害されとの報告がある (Izuhara K., J. Biol. Chem. 271, 619 (1996))。また、STAT6ノックアウト

トマウスでは、抗原感作による好酸球浸潤を伴う気道炎症と気道過敏性の増加が全く認められないとの報告がある (Arimoto, T et al., J. Exp. Med., 187, 16537, 1998; Kuperman D et al., J. Exp. Med., 187, 939, 1998)。従って、STAT6の活性化阻害作用を有する化合物は、アレルギー性疾患（例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、等）の発症・悪化にかかわる複雑な連鎖を多面的に断ち切り、アレルギー性疾患の治療や予防に有用であると期待することができる。特に、気管支喘息の治療におけるSTAT6活性化阻害剤の使用は、IL-4とIL-13のシグナル遮断に基づいて、IgE抗体産生の抑制作用や抗炎症作用など様々な作用を示すと期待され、アトピー型から感染型まで幅広い症例に対して効果を発揮するだけでなく、ステロイド抵抗性患者における新たな治療法を提供すると期待される。また、STAT6活性化阻害剤は、免疫系のバランス・調節にも作用することから、自己免疫疾患、種々の感染症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、悪性腫瘍などの予防や治療においても有用であると期待することができる。

(1) STATタンパク質、特にSTAT6に関しては、例えば以下の報告がある。

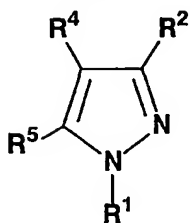
- 1) STAT蛋白の機能ドメインに選択的な抗体 (WO96/20954) ;
- 2) 細胞におけるレセプター/チロシンリン酸化酵素-STAT経路を変更することを含む、細胞成長・細胞接着・アポトーシス・細胞死、等の速度および/又は量を刺激する方法 (WO98/41090) ;
- 3) ヒトSTAT5 SH2領域と結合する結合親和力より50倍以上高い結合親和力でヒトSTAT6 SH2領域と結合する等、STAT6 SH2領域に対し特異性を有する化合物を患者に治療上有効量投与することを特徴とする、患者におけるアレルギー反応の治療方法 (WO97/02023)。また、

(2) STAT6活性化阻害作用を有する化合物に関しては、例えば 1) 特開平10-175964号、2) 特開平10-175965号、3) 特開平11-106340号、4) 特開平11-116481号、5) 特開2000-229959号、等の報告がある。しかしながら、いずれにおいてもピラゾール化合物に関する報告はなさ

れていない。

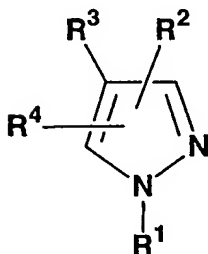
一方、(3) ピラゾール誘導体としては、例えば以下のような報告がある。

1) 式



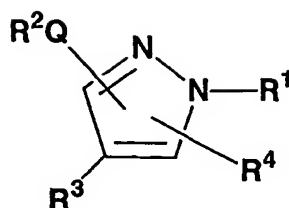
〔式中、 $R^1$ はヒドリド、アルキル、アルケニル、等から選ばれる基； $R^2$ および $R^3$ はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロサイクロから独立に選ばれる基で、一方はアルキルスルホニル基等で置換されている； $R^4$ はヒドリド、アルキル、ハロアルキル、シアノ、アシル、アルコキシ等から選ばれる基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理学的に許容される塩（WO 96/03385）；

2) 式



〔式中、 $R^1$ はヒドリド、アルキル、アルケニル、等から選ばれる基； $R^2$ はヒドリド、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、等から選ばれる基； $R^3$ はピリジニル、ピリミジニル、キノリル、プリニル基等から選ばれる基； $R^4$ はヒドリド、アルキル、アルケニル等から選ばれる基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理学的に許容される塩（WO 98/52940）；

3) 式



〔式中、R<sup>1</sup>はヒドリド、アルキル、シクロアルキル、等から選ばれる基；Qはオキシ、チオ、アルキレン、アルケニレン、等から選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロ、アルキル等で置換されていてもよいアリール基；R<sup>3</sup>はハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、等から選ばれる基で置換されていてもよいヘテロアリール基；R<sup>4</sup>はヒドリド、アルキル、アリール等から選ばれる基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理的に許容される塩（WO 98/52941）；

4) WO 00/31063；5) WO 00/39116；6) WO 00/75131；7) 特開平8-183787号である。

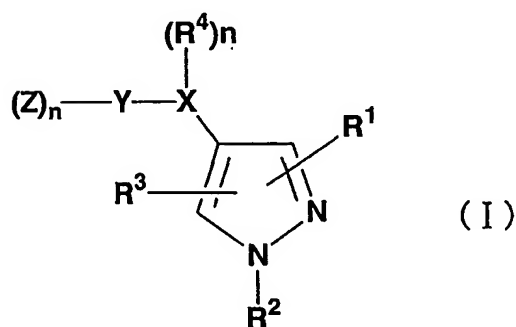
しかしながら、いずれのピラゾール誘導体についてもSTAT6との関連について記載も示唆も全くなされていない。また、ピラゾール環の4位に含窒素複合芳香族複素環基が結合し更に該芳香族基がシクロアルキル基、芳香族基又は非芳香族複素環式基など環状基で置換されている化合物については全く記載がない。

STAT6活性化阻害作用を有する化合物は、IL-4とIL-13のシグナルを遮断することによりIgE抗体産生抑制、抗炎症作用、等の多彩な作用を示すと期待することができる。また、STAT6活性化阻害作用を有する化合物によって、アトピー型から感染型まで幅広い疾患の予防・治療が可能になるだけでなく、副作用のおそれのあるステロイドの減量を可能にし、ステロイド抵抗性患者に対する新たな治療法も提供することができる。従って、ステロイド剤など従来のアレルギー性疾患治療薬にかわる薬剤として、STAT6活性化阻害作用を有する化合物の提供が切望されているが、優れたSTAT6活性化阻害作用を有し、且つ、医薬として、十分な薬理活性、安全性、体内動態を有し臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。

発明の開示

以上の現状を鑑みて、本発明者らは、より優れたSTAT6活性化阻害作用を有する化合物及びその医薬組成物の提供を目的として鋭意検討を行った結果、新規な構造を有する「ピラゾリル基を置換基として有する含窒素縮合環化合物およびその医薬組成物」が優れたSTAT6活性化阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

本発明は、1) 一般式(I)



〔式中、Xは含窒素縮合芳香族複素環基を示し $(R^4)_n$ を置換基として有する。 $n$ は、0、1、2又は3であり、 $n$ 個の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、Xを構成する原子に結合する；

Yは、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、5ないし14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基を示す。

$(Z)_n$ は、Yに結合した $n$ 個のZを示す。 $n$ は0、1、2又は3であり、Zは、

各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキソ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、(14) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15) $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)式 $-M^1-M^2-M^3$  (式中の $M^1$ および $M^2$ は、それぞれ、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CHR^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^8-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$  (前記式中の $n$ および $m$ は各々独立して0, 1, 2又は3を、示す。)、又は、(19)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(b) $C_{3-14}$ シクロアルキル基、(c) $C_{4-14}$ シクロアルケニル基、(d)5ないし14員芳香族複素環式基、もしくは(e)4ないし14員非芳香族複素環式基から選ばれる基を、

$M^3$ は(i)水素原子、(ii)オキソ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)水酸基、(v)アミノ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii)アジド基、(viii)シアノ基、(x)カルボキシル基、(xi) $C_{1-6}$ アルキル基、(xii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii)水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv) $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv) $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii) $-OR^7$ 、(xiv) $-NR^7R^8$ 、(xx) $-NR^7COR^8$ 、(xxi) $-COR^7$ 、(xxii) $-CONR^7R^8$ 、(xxiii) $-SOR^7$ 、(xxiv) $-SO_2R^7$ 、(xxv) $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi) $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii)メチレンジオキシ基又は、(xxviii)エチレンジオキシ基、または、(xxviii)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの

基で置換されていてもよい (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基から選ばれる基を示す。) から選ばれる基を示し、各々、環式基Yを構成する原子に結合する。

尚、上記の置換基群Qは、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す。；

$R^1$ は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基、(6)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルキル基、(8) $C_{2-6}$ アルケニル基、又は(9)式 $-L^1-L^2-L^3$  (式中、1)  $L^1$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 〔前記式中のnおよびmは0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；

2) $L^2$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CO-$ 、-



$\text{NR}^7\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CSNR}^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $\text{C}_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；

3)  $\text{L}^3$ は(i)水素原子、(ii)オキソ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)水酸基、(v)アミノ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii)アジド基、(viii)シアノ基、(x)カルボキシル基、(xi) $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(xii)ハロゲン化 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(xiii)水酸基又はシアノ基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(xiv) $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、(xv) $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、(xvi)ハロゲン化 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、(xvii)ハロゲン化 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii) $-\text{OR}^7$ 、(xiv) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、(xx) $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ 、(xxi) $-\text{COR}^7$ 、(xxii) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、(xxiii) $-\text{SOR}^7$ 、(xxiv) $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、(xxv) $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$ 、(xxvi) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、(xxvii)メチレンジオキシ基又は、(xxviii)エチレンジオキシ基、または、(xxviii)それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい (a)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $\text{C}_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す) で表わされる基を示す；

$\text{R}^2$ は、水素原子、又はピラゾール窒素の保護基を示す；

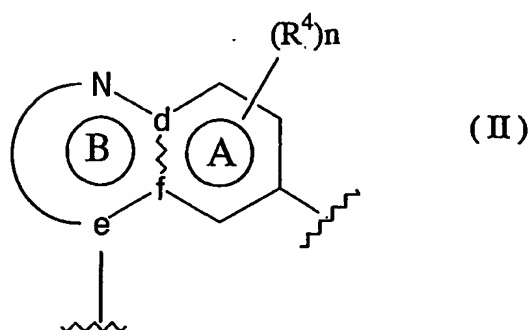
$\text{R}^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン化 $\text{C}_{1-4}$ アルキル基を示す。

尚、上記 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、同一又は相異なって 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 水酸基、4) シアノ基、5)  $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、6) ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、7)  $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、8) 置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基又は、9) 置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は 10)  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は結合して一緒になって形成する $\text{C}_{3-8}$ シクロア

ルキル基を示す。

上記 $R^7$ および $R^8$ は、同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

2) 一般式 (I) において、Xが一般式 (II)



[式 (II) 中、A環とB環は一緒になって9又は10員含窒素縮合芳香族複素環基を示し、 $(R^4)_n$ を置換基として有する。 $(R^4)_n$ は、 $n$ が、0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、各々、A環及び/又はB環を構成する原子に結合する。ただし、A環とB環が一緒になった10員含窒素縮合芳香族複素環基がキナゾリン環であり、且つ $R^4$ がアミノ基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基及び/又は $N,N$ -ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基である場合は、 $R^4$ はキナゾリル環の2位の原子には

結合しない。

A環は、6員芳香族炭化水素環式基、又は、6員芳香族複素環式基を示す。

B環は、5又は6員含窒素芳香族複素環式基を示し、さらに、該環は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含有していてもよい。

d、f、eは、この順に隣接し、同一又は相異なって、炭素原子又は窒素原子を示す。ただし、dとeが同時に窒素原子を示すことはなく、また、eが窒素原子を示す場合はdとfは炭素原子を示す。A環はピラゾール環の4位に結合し、B環は、eを介して一般式(I)のYに結合する。]で表わされる含窒素縮合芳香族複素環基である1)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

3)一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基、である1)又は2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

4)一般式(II)において、置換基 $(R^4)_n$ は、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基である2)又は3)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

5)一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基であり、置換基 $(R^4)_n$ が、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、Yが、 $C_{5-6}$ シクロアルキル基、 $C_{5-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、単環又は二環の5ないし10員非芳香族複素環式基、単環又は二環の5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素

環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基である1)又は2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

6) 一般式(I)において、 $R^2$ が水素原子、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブトキシカルボニル基又はピバロイルオキシメチル基であり、

$R^3$ が水素原子であり、

置換基( $R^4$ )<sub>n</sub>が、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、又は、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基である4)又は5)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

7) 一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基、ベンズイミダゾール環式基、キナゾリン環式基、キノリン環式基、又は2, 1-ベンズイソオキサゾール環式基であり、

Yが、0、1、または2個の窒素原子をもつ飽和あるいは環内に1つ二重結合をもつ5ないし7員環式基、フェニル基、単環又は二環の5ないし14員芳香族複素環式基であって、Y上の炭素原子又は窒素原子を介してXと結合し、

置換基( $R^4$ )<sub>n</sub>が、nが0、1又は2であり、上記の置換基 $R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、又は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^2$ が水素原子又はトリチル基であり、 $R^3$ が水素原子である5)又は6)の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

8)  $R^1$ が、(1)水素、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5) $C_{1-6}$ アルキル基、(6) $C_{2-6}$ アルケニル基、(7)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(8)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基、(9)-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(10)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(11)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、(12)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>、(13)-COOR<sup>7</sup>〔式中のnおよびmはそれぞれ独立して0、1、2又は3を、式中のR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示し、R<sup>9</sup>は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、シアノ基又はそれぞれ置換基群P<sup>1</sup>から独立して選ばれる4個までの任意に基で置換さ

れていてもよい 1)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、2)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、3) フェニル基、4) 5ないし10員非芳香族複素環式基、5) 5ないし6員芳香族複素環式基、を示す]、又は、(14)それぞれ置換基群  $P^1$  から独立して選ばれる3個までの基で、かつ置換基群  $P^2$  から独立して選ばれる1個までの基で任意に置換されていてもよい (a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし10員非芳香族複素環式基、(d) フェニル基もしくは、(e) 5ないし10員芳香族複素環式基を〔尚、上記の置換基群  $P^1$  は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$  (式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す) を、置換基群  $P^2$  は $-CH_2NR^7R^8$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-R^{10}$ 、 $-NR^7COR^{10}$ 、 $-NR^7COOR^{10}$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す (式中の $m$ は0、1、2又は3を、 $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基、5ないし10員非芳香族複素環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す)〕示す基である5) ないし7) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

9) 一般式 (I) において、 $(Z)_n$  が、Yに結合した $n$ 個のZを示し、 $n$ は0、1、2又は3であり、Zは、各々独立して、(1) 水素原子、(2) アミノ基、(3) ハロゲン原子、(4) 水酸基、(5) ニトロ基、(6) シアノ基、(7) アジド基、(8) ホルミル基、(9) ヒドロキシアミノ基、(10) スルファモイル基、(11) グアノジノ基、(12) オキソ基、

(13)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(14)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15)  $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17) ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)  $C_{3-6}$ アルキニル基又は、(19) 式-J-R<sup>11</sup> (式中のJは、単結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>6</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-, -C≡C-, -CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -COO-, -CONR<sup>7</sup>-, -CONR<sup>7</sup>CHR<sup>5</sup>-, -CONR<sup>7</sup>-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -CONR<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sup>7</sup>-, -NR<sup>7</sup>CO-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -NR<sup>7</sup>CO-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-CO-, -NR<sup>7</sup>CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>-, -NR<sup>7</sup>CSNR<sup>8</sup>- [前記式中のnおよびmは各々独立して0, 1, 2又は3を、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一又は相異なって(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、3)水酸基、4)シアノ基、5) $C_{1-6}$ アルキル基、6)ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、7) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、8)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基、9)置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は10)R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は結合して一緒になって形成する $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。) 基を、R<sup>11</sup>は、水素、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、又は、5ないし6員非芳香族複素環式基 (ただし、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし6員非芳香族複素環式基は、置換基群P<sup>3</sup>から独立して選ばれる3個までの置換基で、かつ置換基群P<sup>4</sup>から独立して選ばれる1個までの置換基で任意に置換されていてもよい) で表される基 [尚、上記の置換基群P<sup>3</sup>は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カ

ルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ 、（式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す）を、置換基群 $P^4$ は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基を示す）を示し、各々環式基 $Y$ に結合する基である5）ないし8）のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

10) 一般式(I)において、 $R^1$ が(1)水素、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5) $C_{1-6}$ アルキル基、(6) $C_{2-6}$ アルケニル基、(7)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(8)フェニル基、(9)5ないし6員芳香族複素環式基、(10)5ないし7員非芳香族複素環式基（ただし、(8)フェニル基、(9)5ないし6員芳香族複素環式基、(10)5ないし7員非芳香族複素環式基は、置換基群 $P^5$ から独立して選ばれる3個までの置換基で、かつ置換基群 $P^6$ から選ばれる1個までの置換基で任意に置換されていてもよい）を示す基（置換基群 $P^5$ は、オキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 又は、 $-SO_2NR^7R^8$ （式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す）を、置換基群 $P^6$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル基、フェニル基、5ないし6員芳香族複素環式基、5ないし7員非芳香族複素環式基、 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、メチレンジオキシ基又は、

エチレンジオキシ基を示す] であり、;

$R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子である5) ないし9) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

11) 一般式(I)において、Xが、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環式基であり、Yが、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、又はベンズチアゾリル基である1) ないし10) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

12) 一般式(I)において、Xが、キナゾリン環式基であり、Yが、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基である1) ないし10) のいずれか1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物;

13) 一般式(I)で表される化合物が、

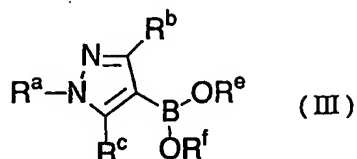
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩、  
6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メチルスルホニルチアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(5-メトキシ[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、  
3-(5-シク



ロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3- (4-フル  
 フオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・  
 塩酸塩、3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)  
 -6- [3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダ  
 ゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4]  
 オキサジアゾール-3-イル) -6- [3- (2-フルオロ-4-メトキシフェ  
 ニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3-  
 (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3-  
 (2-フルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a]  
 ピリジン・3 塩酸塩、6- [3- (4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェ  
 ニル) -1 H-4-ピラゾリル] -3- (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オ  
 キサジアゾール-3-イル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3-  
 (5-シクロプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3-  
 (2, 6-ジフルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-  
 a] ピリジン・3 塩酸塩、6- [3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-  
 4-ピラゾリル] -3- (5-ジフルオロメチル- [1, 2, 4] オキサジアゾ  
 ール-3-イル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、3- (5-ジフル  
 オロメチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -6- [3- (2-フル  
 フオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・  
 3 塩酸塩、6- [3- (2, 6-ジフルオロフェニル) -1 H-4-ピラゾリル]  
 -3- (5-ジフルオロメチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン・3 塩酸塩、N1- [(1 S) -2- (4-フル  
 フオロフェニル) -1-メチル-2-オキソエチル] -2-フルオロ-4- [6- (1  
 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・  
 塩酸塩、N1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2-フルオロ-4- [6- (1  
 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・  
 塩酸塩、N1- (5-クロロ-2-ピリジル) -2-フルオロ-4- [6- (1 H  
 -4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ベンズアミド・

2 塩酸塩、*N*1 - (4 - メチル - 2 - ピリジル) - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・  
 2 塩酸塩、*N*1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - クロロ - 4 - [6 - (1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・  
 塩酸塩、*N*1 - (5 - ビニル - 2 - ピリジル) - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・  
 2 塩酸塩、*N*1 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) - 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 *H* - 4 - ピラゾリル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド・  
 2 塩酸塩、6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 4 -  
 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] キナゾリン・2 塩酸塩、6 - [3 -  
 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (5 -  
 メチルスルホニルチオフェン - 2 - イル) キナゾリン、6 - [3 - (4 - クロロ -  
 2 - フルオロフェニル) - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (5 - メチルスル  
 ホニルチアゾール - 2 - イル) キナゾリン、4 - (5 - シクロプロピル [1, 3,  
 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)  
 - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル] キナゾリン、4 - (5 - シクロプロピル [1, 3,  
 4] チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) -  
 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル] キナゾリン、6 - [3 - (2, 6 - ジフルオロフェ  
 ニル) - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (5 - メトキシ [1, 3, 4] オキ  
 サジアゾール - 2 - イル) キナゾリン、6 - (1 *H* - ピラゾール - 4 - イル) - 4 -  
 - (4 - *m* - トリルピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン・3 トリフルオロ酢酸塩、  
 4 - [4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (1  
*H* - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン・3 トリフルオロ酢酸塩、及び、4 - [4 -  
 - (3 - シクロプロピルスルホニルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (1  
*H* - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン・3 トリフルオロ酢酸塩、から選ばれた一  
 種である 1) 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物；

1 4) 1)ないし 13)に記載される一般式 (I) で表される化合物を合成するのに有  
 用な一般式(III)



[式中、 $R^a$ は、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリルエトキシシリル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、又は、ピバロイルオキシメチル基を示す。

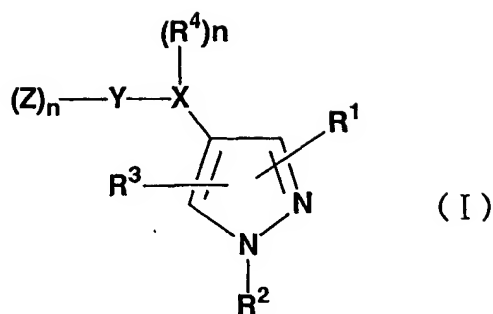
$R^b$ は、(1)塩素、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4) $C_{1-6}$ アルキル基、(5) $C_{2-6}$ アルケニル基、(6)3個までのフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(8)カルボン酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル基、又は、(9)式 $-W-R^{b1}$  (式中の $W$ は、置換基群 $Q^7$ から選ばれる3個までの置換基で任意に置換されていてよい、1)フェニル基、2)5ないし6員芳香族複素環式基、又は、3)5ないし6員非芳香族複素環式基を示し、 $R^{b1}$ は、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v) $C_{2-6}$ アルケニル基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(viii) $C_{1-3}$ アルコキシ $C_{1-3}$ アルキルオキシ基、(vii)各々、前記の置換基群 $Q^7$ から選ばれる基を3個まで有してもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(c)5ないし7員非芳香族複素環式基、(d)フェニル基、(e)5ないし6員芳香族複素環式基、(f)フェノキシ基、(g)ヘテロアリロキシ基、(h) $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す)で表せる基を示す。

尚、 $Q^7$ は、(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4) $C_{1-6}$ アルキル基、(5) $C_{2-6}$ アルケニル基、(6)3個までのフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(8)カルボン酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル基を示す。

$R^e$ および $R^f$ は、それぞれ水素原子、 $C_{1-3}$ アルキル基を表すか、あるいは、 $R^e$ と $R^f$ が一緒になって形成するプロピレン鎖、あるいは、テトラメチルエチレン鎖を表し、ホウ素原子、酸素原子とともに環状ホウ酸エステルを形成する。

$R^c$ は、水素原子あるいは、 $C_{1-3}$ アルキル基を示す]で表される化合物；

15) 一般式(I)



〔式中、Xは含窒素縮合芳香族複素環基を示し $(R^4)_n$ を置換基として有する。nは、0、1、2又は3であり、n個の置換基 $R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、 $N,N$ -ジ $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリロキシ基、フェニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を示し、Xを構成する原子に結合する；

Yは、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、5ないし14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5ないし14員芳香族複素環式基、ベンゼン環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基、又は、5ないし6員芳香族複素環と5ないし7員非芳香族環との縮合環式基を示す。

$(Z)_n$ は、Yに結合したn個のZを示す。nは0、1、2又は3であり、Zは、各々独立して、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)シアノ基、(7)アジド基、(8)ホルミル基、(9)ヒドロキシアミノ基、(10)スルファモイル基、(11)グアノジノ基、(12)オキソ基、(13) $C_{2-6}$ アルケニル基、(14) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(15) $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシアミノ基、(16)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(17)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(18)式 $-M^1-M^2-M^3$  (式中の $M^1$ および $M^2$ は、それぞれ、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^5CH$

$R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^5=CR^6-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-CO(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-CONR^7CHR^8-$ 、 $-CONR^7-CR^5R^6-$ 、 $-CONR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CO-CR^5R^6-CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-(CH_2)_m-$ 、 $-SO_2NR^7-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は各々独立して0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、(19)それぞれ置換基群 $Q$ から選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(b)  $C_{3-14}$ シクロアルキル基、(c)  $C_{4-14}$ シクロアルケニル基、(d) 5ないし14員芳香族複素環式基、もしくは(e) 4ないし14員非芳香族複素環式基から選ばれる基を、

$M^3$ は(i)水素原子、(ii)オキソ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)水酸基、(v)アミノ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii)アジド基、(viii)シアノ基、(x)カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii)水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi)ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xviii)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii)メチレンジオキシ基又は、(xxviii)エチレンジオキシ基、または、(xxviii)それぞれ置換基群 $Q$ から選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f)フェノキシ基、(g)ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す。)で表わされる基を示し、各々、環式基 $Y$ を構成する原子に結合する。

尚、上記の置換基群 $Q$ は、オキソ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ

基、ニトロ基、アジド基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-OR^7$ 、 $-OCH_2CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^7SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、メチレンジオキシ基又は、エチレンジオキシ基〔式中の $R^7$ および $R^8$ は同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す〕を示す。；

$R^1$ は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基、(6)ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(7)水酸基またはシアノ基で置換された $C_{2-6}$ アルキル基、(8) $C_{2-6}$ アルケニル基、又は(9)式 $-L^1-L^2-L^3$  (式中、1) $L^1$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは(e)5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；2) $L^2$ は、単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-(CH_2)_m-CR^5R^6-(CH_2)_n-$ 、 $-CR^5=CR^6-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CR^5-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CR^5R^6-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7-$ 、 $-CO-NR^7(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7CO-(CH_2)_m-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NR^7CONR^8-$ 、 $-NR^7CSNR^8-$ 〔前記式中の $n$ および $m$ は0, 1, 2又は3を、示す。〕、又は、置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b) $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c)5ないし14員非芳香族複素環式基、(d) $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もし

くは(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、を示し、；

3)  $L^3$ は(i) 水素原子、(ii) オキソ基、(iii) ハロゲン原子、(iv) 水酸基、(v) アミノ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) アジド基、(vii) シアノ基、(x) カルボキシル基、(xi)  $C_{1-6}$ アルキル基、(xii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii) 水酸基又はシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(xiv)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(xv)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(xvi) ハロゲン化 $C_{2-6}$ アルケニル基、(xvii) ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xviii)  $-OR^7$ 、(xiv)  $-NR^7R^8$ 、(xx)  $-NR^7COR^8$ 、(xxi)  $-COR^7$ 、(xxii)  $-CONR^7R^8$ 、(xxiii)  $-SOR^7$ 、(xxiv)  $-SO_2R^7$ 、(xxv)  $-NR^7SO_2R^8$ 、(xxvi)  $-SO_2NR^7R^8$ 、(xxvii) メチレンジオキシ基又は、(xxviii) エチレンジオキシ基、または、(xxvii) それぞれ置換基群Qから選ばれる4個までの基で置換されていてもよい(a)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{4-8}$ シクロアルケニル基、(c) 5ないし14員非芳香族複素環式基、(d)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(e) 5ないし14員芳香族複素環式基、(f) フェノキシ基、(g) ヘテロアリロキシ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基を示す) で表わされる基を示す；

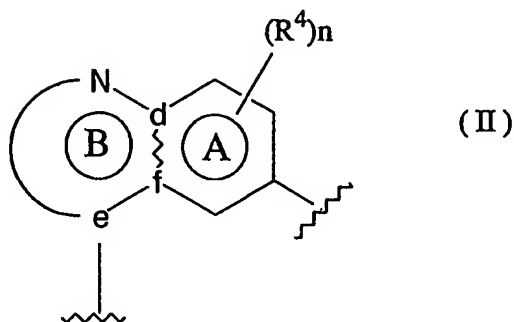
$R^2$ は、水素原子を示す；

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル基を示す。

尚、上記 $R^5$ および $R^6$ は、同一又は相異なって 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 水酸基、4) シアノ基、5)  $C_{1-6}$ アルキル基、6) ハロゲン原子、水酸基あるいはシアノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、7)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、8) 置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよいフェニル基又は、9) 置換基群Qから選ばれる3個までの基で置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環式基を示すか、又は 10)  $R^5$ および $R^6$ は結合して一緒になって形成する $C_{3-8}$ シクロアルキル基を示す。

上記 $R^7$ および $R^8$ は、同一又は相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、又は $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基又は、5ないし6員芳香族複素環式基を示す。) で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物を含むなる医薬組成物；

16) 一般式 (I) において、X が一般式 (II)



〔式 (II) 中、A 環と B 環は一緒になって 9 又は 10 員含窒素縮合芳香族複素環基を示し、 $(R^4)_n$  を置換基として有する。 $(R^4)_n$  は、 $n$  が、0、1 又は 2 であり、上記の置換基  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $N, N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、カルバモイル基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、 $N, N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基又はヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を示し、各々、A 環及び/又は B 環を構成する原子に結合する。ただし、A 環と B 環が一緒になった 10 員含窒素縮合芳香族複素環基がキナゾリン環であり、且つ  $R^4$  がアミノ基、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ基及び/又は  $N, N$ -ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基である場合は、 $R^4$  はキナゾリン環の 2 位の原子には結合しない。

A 環は、6 員芳香族炭化水素環式基、又は、6 員芳香族複素環式基を示す。

B 環は、5 又は 6 員含窒素芳香族複素環式基を示し、さらに、該環は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有していてもよい。

d、f、e は、この順に隣接し、同一又は相異なって、炭素原子又は窒素原子を示す。ただし、d と e が同時に窒素原子を示すことはなく、また、e が窒素原子を示す



す場合は d と f は炭素原子を示す。A 環はピラゾール環の 4 位に結合し、B 環は、e を介して一般式 (I) の Y に結合する。] で表わされる含窒素縮合芳香族複素環基である 1 5) 記載の医薬組成物；

1 7) S T A T 6 活性化阻害剤である 1 5) 又は 1 6) 記載の医薬組成物；

1 8) I L - 4 及び／又は I L - 1 3 のシグナル伝達阻害剤である 1 5) 又は 1 6) 記載の医薬組成物；

1 9) アレルギー性疾患の予防・治療剤である 1 5) ないし 1 8) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

2 0) アレルギー性鼻炎の予防・治療剤である 1 5) ないし 1 8) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

2 1) 気管支喘息の予防・治療剤である 1 5) ないし 1 8) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

2 2) アトピー性皮膚炎の予防・治療剤である 1 5) ないし 1 8) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

2 3) 花粉症、消化器アレルギー、蕁麻疹、過敏性肺臓炎、肺アスペルギルス症、好酸球白血病、寄生虫感染症、好酸球性増多症候群、好酸球性肺炎、及び／又は好酸球性胃腸炎の予防・治療剤である 1 5) ないし 1 8) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

2 4) アレルギー性体質改善剤である 1 5) ないし 1 8) のいずれか 1 記載の医薬組成物；

2 5) 自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の予防・治療剤である 1 5) 又は 1 6) 記載の医薬組成物；

2 6) 前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、(a) S T A T 6 活性化阻害作用、及び／又は (b) I L - 4 及び／又は I L - 1 3 のシグナル伝達阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

2 7) 前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物

もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、(a) S T A T 6 活性化阻害作用、及び/又は(b) I L - 4 及び/又は I L - 1 3 のシグナル伝達阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いることに関する。

本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、アレルギー性疾患を予防・治療する方法を提供する。また、本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、アレルギー性疾患の予防・治療剤の製造に用いることを提供する。更に、本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍または後天性免疫不全症候群 (AIDS) を予防・治療する方法を提供する。更にまた、本発明は、前記一般式 (I) で表わされる 1) ないし 1 3) のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物の薬理学上有効量を、自己免疫疾患、全身性エリマトーデス、ウイルス感染症、バクテリア感染症、肥満、過食症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の予防・治療剤の製造に用いることを提供する。

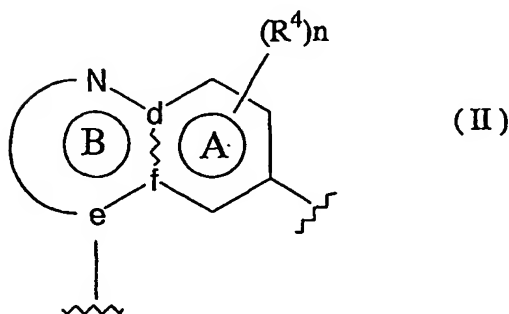
本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。また、結晶多形が存在することもあるが、特に限定されず、いずれかの単一の結晶形でもそれらの結晶形の混合物でもよい。本発明にかかる化合物 (I) またはその塩は、無水物でも水和物でもよい。

本発明の化合物の塩または水和物は、薬理学的に許容されるものが好ましい。

次に、本明細書で用いる用語について説明をする。

X で示される「含窒素縮合芳香族複素環式基」とは、窒素原子を、1 個以上含んでなる 2 環式または 3 環式の縮合芳香族複素環式基であり、硫黄原子および酸素原

子からなる群から選ばれる複素原子を含有していてもよく、また、置換基で置換されていてもよい。含窒素縮合芳香族複素環式基としては、例えば、置換基で置換されていてもよい、ベンゾトリアゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリル基、キノリジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられるが、好ましくは、前記の一般式 (I I) で表わされる基であり、さらに好ましい X は、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環 (イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル基)、ベンズイミダゾール環 (ベンズイミダゾリル基)、キナゾリン環 (キナゾリニル基)、キノリン環 (キノリル基)、2, 1-ベンズイソオキサゾール環 (2, 1-ベンズイソオキサゾリル基) である。



「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6

ーシクロオクタトリエンー5ーイル、1, 3, 6ーシクロオクタトリエンー6ーイル基、等があげられる。

「5ないし14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピペリジル基、1, 2, 3, 6ーテトラヒドロピリジン、ピペラジル基、ホモピペラジニル基、モルホリル基、チオモルホニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、テトラヒドロイソチアゾール基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、チオモルホニルー1, 1ージオキシド基、テトラヒドロイソチアゾールー1, 1ージオキシド基、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

「5ないし7員非芳香族環」とは、5ないし7個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基、5ないし7個の炭素原子で構成されたシクロアルケニル基又は窒素原子、硫黄原子および酸素原子を一個以上含んでなる単環式の5ないし7員非芳香族複素環式基をいう。

「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1ーナフチル基、2ーナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

「5ないし14員芳香族複素環式基」、「ヘテロアリアル基」および「ヘテロアリアル」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えば含窒素芳香族複素環式

基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ピリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾイル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、

2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基である。

「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基等があげられる。

「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジイニル基、1, 6-ヘキサジイニル基、等があげられる。

「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された炭素数が1ないし6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、好適な基としては例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、テトラフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-クロロエチル基、等があげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基を示し、好適な基としては例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポ

キシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

「ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基上のアルキル基の水素原子がフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された基を示し、好適な基としては例えばフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、テトラフルオロエトキシ基などがあげられる。

「ピラゾールの保護基」とは、通常、有機合成上ピラゾール基窒素の保護基として知られる基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換のアルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級オキシカルボニル基；イソブタノイルオキシメチル基、ピパロイルオキシメチル基、ピパロイルオキシエチル基などのアルカノイルオキシアルキル基；シクロヘサンカルボニルオキシメチル基、シクロヘサンカルボニルオキシエチル基などのシクロアルキルカルボニルオキシアルキル基；*t*-ブチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基などの置換低級アルキル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロロベンジリデン基、3, 5-ジ(*t*-ブチル)-4-ヒドロキ



シベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基；テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

本明細書中において、「ヘテロ」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リンであり、より好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

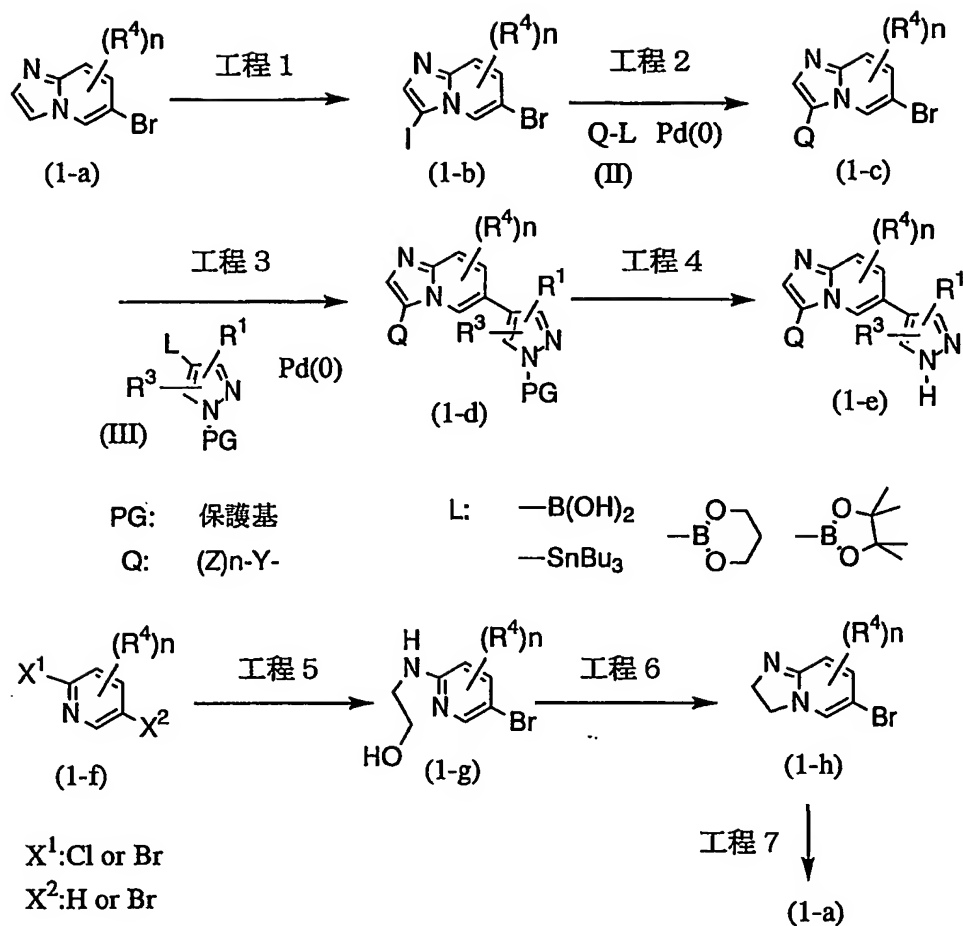
本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明に係る一般式（I）で表わされる化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物は、定法により合成することができるが、例えば、以下の製造方法AからEのいずれかの製造法で合成することができる。

一般式（I）において、X（含窒素縮合芳香族複素環基）が、イミダゾ〔1，2-*a*〕ピリジン環である場合には、「製造方法A」で合成することができる。

「製造方法A」

スキームA-1



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$ は、前記で定義される  $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていてもよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y-]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。 $PG$  はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などのアミノ基の保護基をあらわし、 $L$  はトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のホウ酸エステルで表される基をあらわす。 $X^1$  は、クロロ基あるいはブロモ基を、 $X^2$  は水素原子またはブロモ基をあらわす。

(1-a) は M. Yamanaka et. al., Chem. Pharm. Bull., 39, 1556 (1991) に記載される方法に従うか、あるいは後に記載する (1-f) から工程 5-7 を経由する方法により合成することができる。

工程 1 は、化合物 (1-a) を位置選択的にハロゲン化する方法である。ジメチ

ルホルムアミド、アルコール、ジクロロメタン、あるいはクロロホルムなどの溶媒中 *N*-ヨードスクシンイミドを氷冷下から 60 度で加えることで、(1-b) を得ることができる。これらの溶媒は、水を含んでいてもよい。

工程 2 は、Suzuki 反応あるいは Stille 反応などにより、0 価パラジウム触媒存在下での Q-L とイミダゾピリジン環とのクロスカップリングにより、Q 環（前記で定義される (Z)<sub>n</sub> によって任意に置換されていてもよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-]）を、導入する工程である。Pd 触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム、またはジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムなどの触媒、あるいは、トリスジベンジリデンアセトンニパラジウム (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) あるいは酢酸パラジウムとトリ-*t*-ブチルホスフィン、2-（ジ-*t*-ブチルホスフィノ）ジフェニルなどの各種ホスフィンリガンドとを組み合わせる触媒などが好ましいがこれらに限定されない。(1-b) に対して、0.9 から 1.2 等量の Q-L を用い反応温度を調節することで、位置選択的に (1-b) のヨウ素と反応させ Q 環を導入することができる。Q-L がトリブチルスズなどのトリアルキルスズ誘導体である場合には、パラジウム触媒の存在下、キシレン、トルエン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、または 1, 4-ジオキサン等の反応溶媒中あるいはこれらの溶媒の混合液中で 60℃ から 180℃ で、好ましくは、窒素雰囲気下で 70℃ から 120℃ で加熱することにより (1-c) を得ることができる。さらに添加物としてフッ化セシウム、フッ化カリウム、塩化リチウム、テトラブチルアンモニウムクロリド、又はヨウ化第一銅を加えることもできる。Q-L がホウ酸誘導体である場合には、パラジウム触媒の存在下、1, 2-ジメトキシエタン、エタノール、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどから選ばれる溶媒、あるいはこれらから選ばれる混合溶媒と炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸バリウム、フッ化カリウムなどの水溶液の混合液中で、窒素雰囲気下で 60℃ から 120℃ で加熱することにより、あるいは加熱環流することにより (1-c) を得ることができる。Q-L がホウ酸エステル誘導体である場合には、パラジウム触媒の存在下、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジ

メチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸バリウム等の無機塩基の存在下70℃から180℃で、好ましくは、窒素雰囲気下で80℃から120℃で加熱することにより(1-c)を得ることができる。

工程3は、式(III)であらわせられるピラゾール誘導体をイミダゾピリジン環に導入する反応である。反応条件は、工程2と同様である。

工程4は、ピラゾール環の保護基を脱保護する工程である。1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールなどの溶媒中、あるいはこれらの溶媒の混合溶液中で0.5規定から5規定の塩酸水で反応させることにより、又は、これらの溶媒中で0.5規定から5規定の塩酸-メタノール、塩酸-エタノール、又は塩酸-酢酸エチルと反応させることにより、あるいは、ジクロロメタン溶媒中トリフルオロ酢酸によって室温から50℃までの加温することにより脱保護し、(1-e)を得ることができる。

また、出発原料(1-a)は、以下のようにして合成することもできる。

工程5は、化合物(1-f)を2-アミノエタノールで置換する方法である。無溶媒、もしくはジメチルスルホキシドあるいはアルコールなどの溶媒中80℃から130℃で加熱することで、(1-g)を得ることができる。ここで、 $X^2$ が水素原子である化合物(1-f) [ $X^2=H$ ]を用いた場合、さらにブロム化の工程を加える。即ち、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アルコール、アセトニトリル等の溶媒中、ブロミンあるいは*N*-ブロモスクシンイミド等のブロム化剤を氷冷下から室温の条件で作用させることにより、(1-g)を得ることができる。

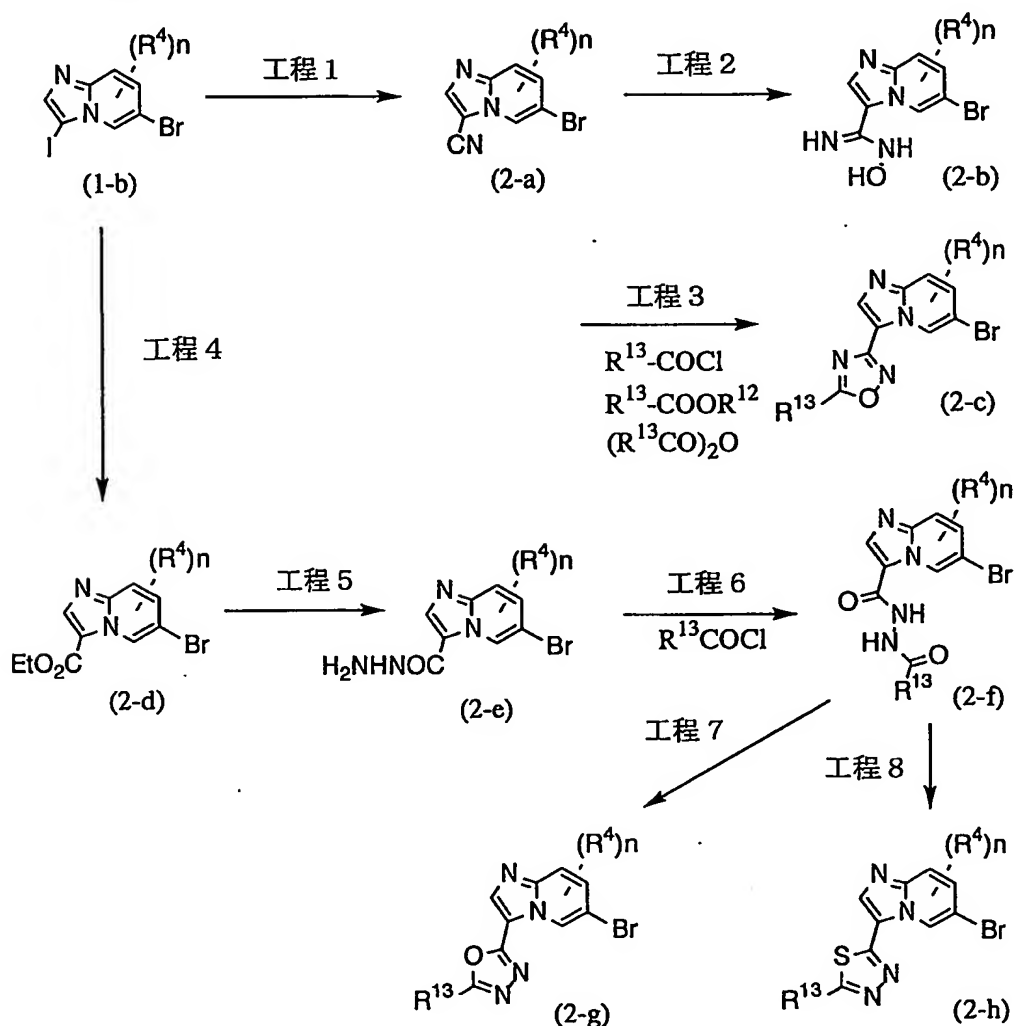
工程6は、閉環反応によりジヒドロイミダゾピリジン環を構築する方法である。トルエンやキシレン等の不活性溶媒中、氷冷から室温で塩化チオニルを作用させ、引き続き100℃から加熱還流下で反応させることにより(1-h)を得ることができる。

工程7は、酸化反応によりイミダゾピリジン環を合成する方法である。化合物(1-h)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいは1,4-ジオキサンなどの溶媒中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンに室温

から加熱還流下で反応させることで、(1-a)を得ることができる。さらに、(1-h) にアセトン、トルエンあるいはクロロホルム等の溶媒中二酸化マンガンを加熱還流下反応させることによって(1-a)を得ることができる。

スキームA-1の一般式(1-c)のイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環3位の置換基Qが、置換基をもつ1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環である場合、化合物(1-c)は、スキームA-2、スキームA-4およびスキームA-5によって合成することができる。

#### スキームA-2



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $R^{12}$ は低級アルキルあるいは

水素原子を示し、 $R^{13}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

1, 2, 4-オキサジアゾール環は、(1-b) から工程1-工程3の反応により合成できる。

工程1は、位置選択的にシアノ基を導入する方法で、化合物(1-b)をジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃から室温でイソプロピルマグネシウムブロミドを作用させグリニャール試薬を調製後、同温で

-

トルエンスルフォニルシアニドを反応させることにより、(2-a)を得ることができる。

工程2は、ヒドロキシアミジンを合成する方法である。化合物(2-a)をトルエンとアルコールの混合溶媒中、カリウムt-ブチルオキシドの存在下にヒドロキシルアミン塩酸塩を加熱還流下で反応させることで、(2-b)を得ることができる。

工程3は、1, 2, 4-オキサジアゾール環を構築する方法であるが、置換基 $R^{13}$ の種類により、3種の方法を使い分けることができる。第一の方法は、A. R. Gangloff et. al., Tetrahedron Letters, 42, 1441 (2001)に準じた方法で、(2-b)にテトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンあるいはクロロホルムなどの溶媒中、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の有機アミンの存在下各種酸クロリド [ $R^{13}-COCl$ ] あるいは、酸無水物 [ $(R^{13}-CO)O$ ] を0℃から室温で作用させ水酸基をアシル化後、テトラヒドロフラン溶媒中テトラブチルアンモニウムフルオリドと室温から加熱還流させる工程により(2-c)を得ることができる。第二の方法は、(2-b)にテトラヒドロフラン溶媒中、室温から50℃で水素化ナトリウムを作用させた後、エステル [ $R^{13}-COOR^{12}$ ] を加熱還流下反応させることにより(2-c)を得ることができる。第三の方法はR. F. Poulain et. al., Tetrahedron Letters, 42, 1495 (2001)に記載される方法で、カルボン酸 [ $R^{13}-COOH$ ] と(2-b)との縮合条件下のエステル化と加熱による閉環反応を行うことにより(2-c)を得ることもできる。

1, 3, 4-オキサジアゾール環は、(1-b) から工程4-工程7の反応により合成できる。

工程4は、(1-b) のヨウ素を選択的にエチルエステルに変換する工程で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどの無水溶媒中、イソプロピルマグネシウムハライドで処理して Grignard 試薬を調整後、クロル炭酸エチルもしくは炭酸ジエチルなどを反応させることにより (2-d) を得ることができる。

工程5は、(2-d) のエステルをヒドラジノエステルに変換する工程で、メタノール、エタノールなどアルコール類、ベンゼンあるいは酢酸エチルなどの有機溶媒中あるいは無溶媒中でヒドラジン-水和物と室温から150℃で加熱することにより (2-e) を得ることができる。

工程6は、(2-e) のヒドラジノ基の末端アミノ基をアシル化する工程である。(2-e) と酸クロリド [ $R^{13}-COCl$ ] を炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンあるいはピリジンなどの塩基存在下、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジクロロメタンなどの溶媒中で-50℃から100℃で反応させることにより (2-f) を得ることができる。

工程7は、(2-f) から1, 3, 4-オキサジアゾール環を構築する工程である。(2-f) をアセトニトリルなどの溶媒中もしくは無溶媒中、オキシ塩化リンと反応させるか、あるいはジクロロメタン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下でトリフロロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより (2-g) を得ることができる。

1, 3, 4-チアジアゾール環は、(2-f) から工程8の反応により合成できる。

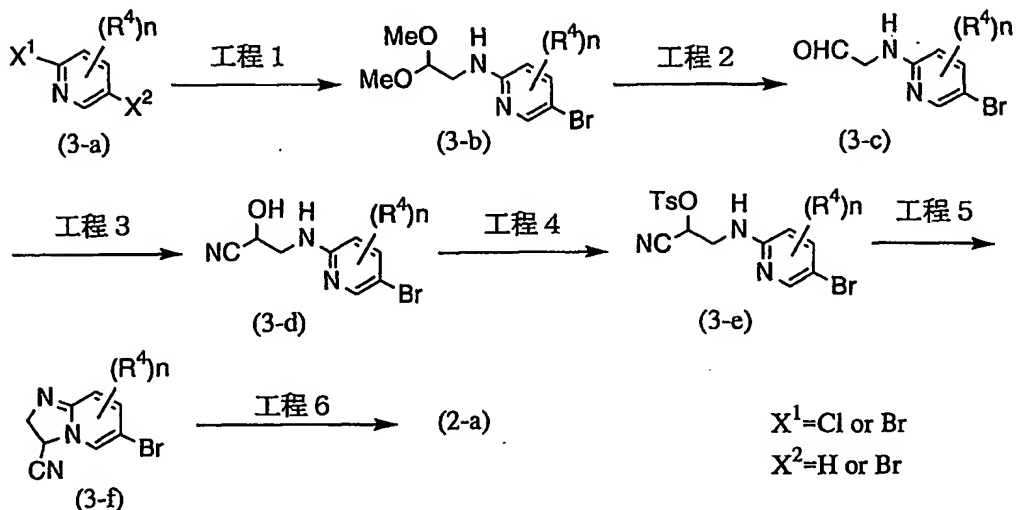
工程8は、1, 3, 4-チアジアゾール環形成の工程で、(2-f) をベンゼン、トルエン、キシレンなどの溶媒中、Lawson 試薬と80℃から140℃で反応させることで、(2-h) を得ることができる。

(2-c)、(2-g) および(2-h) は、スキームA-1の工程3と工程4と同様な反応により、それぞれ一般式(I)において、Y環が1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾールおよび1, 3, 4-チアジアゾールで

ある化合物を得ることができる。

スキームA-2の(2-a)は、スキームA-3の方法によっても合成することができる。

スキームA-3



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。

(2-a)は、(3-a)からD. E. Podhorez et. al., J. Heterocyclic Chem., 28, 971 (1991)に記載される方法に準じて合成することもできる。

工程1は、化合物(3-a)をアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールで置換する方法である。無溶媒、もしくはジメチルスルホキシドあるいはアルコールなどの溶媒中80℃から130℃で加熱することで、(3-b)を得ることができる。ここで、X<sup>2</sup>が水素原子である化合物(3-a) [X<sup>2</sup>=H]を用いた場合、さらにブロム化の工程を加える。即ち、N, N-ジメチルホルムアミド、アルコール、アセトニトリル等の溶媒中、ブロミンあるいはN-プロモスクシンイミド等のブロム化剤を氷冷下から室温の条件で作用させることにより、(3-b)を得ることができる。

工程2は、アセタールを酸性条件下加水分解する方法である。化合物(3-b)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいはアルコールなどの溶媒中、0.5規定から5規定の塩酸を室温から70℃で反応させることで、(3-c)を得ることができる。



工程 3 は、シアノ基を導入しシアノヒドリンを合成する方法である。化合物 (3-c) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいはトルエンなどの溶媒中、ジエチルアルミニウムシアニドの有機溶媒溶液を 0℃ から室温で反応させることで、(3-d) を得ることができる。

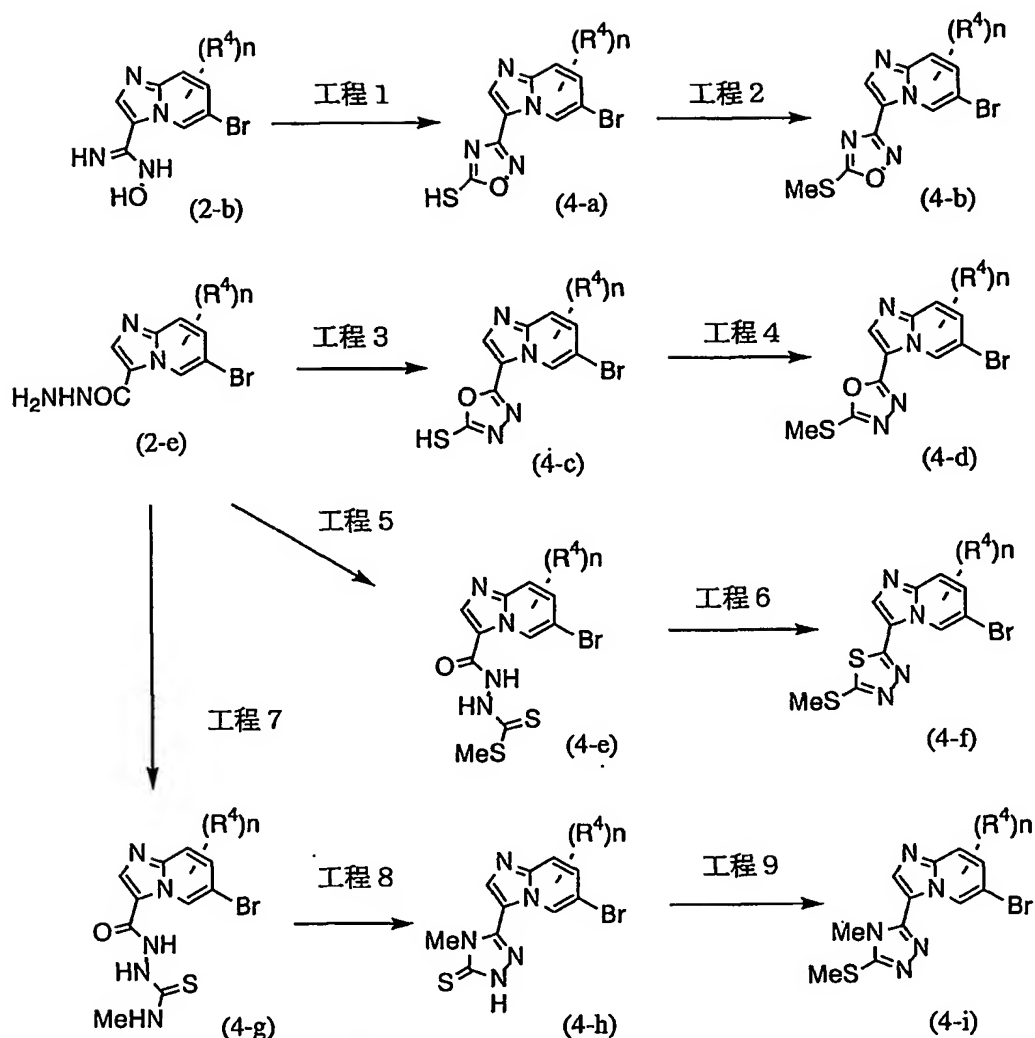
工程 4 は、水酸基に *p*-トルエンスルフォニル基を導入する方法である。化合物 (3-d) にテトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンあるいはクロロホルムなどの溶媒中、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の有機アミンの存在下 *p*-トルエンスルフォニルクロリドを 0℃ から室温で反応させることで、(3-e) を得ることができる。

工程 5 は、閉環反応によりジヒドロイミダゾピリジン環を構築する方法である。化合物 (3-e) をテトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルあるいはトルエンなどの溶媒中、加熱還流することで、(3-f) を得ることができる。

工程 6 は、酸化反応によりイミダゾピリジンを合成する方法である。化合物 (3-f) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルあるいは 1, 4-ジオキサンなどの溶媒中、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンを室温から加熱還流下で反応させることで、(2-a) を得ることができる。さらに、(3-f) にアセトン、トルエンあるいはクロロホルム等の溶媒中二酸化マンガンを加熱還流下反応させることによっても (2-a) を得ることができる。

スキーム A-1 の一般式 (1-c) において、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環 3 位の置換基 Q がアルキルスルファニル基で置換された 1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環および 1, 3, 4-トリアゾール環である化合物は、スキーム A-4 によって合成することができる。

スキーム A-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。

工程 1 は、(2-b) から 5 位にチオール基を有する 1, 2, 4-オキサジアゾール環を構築する工程である。(2-b) を二硫化炭素と水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下、含水メタノールあるいはエタノールなどの溶媒中加熱還流することにより (4-a) を得ることができる。

工程 2 は、(4-a) のチオール基をメチルスルファニル基に変換する工程で、ヨウ化メチルと炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドあるいはテトラヒドロフランなどの溶媒中 0℃ から室温で反応させることにより (4-b) を得ることができる。ヨウ化メチルの代わりに置換されていてもよいアルキルハライドを同様に反応させることにより、対応す

るアルキルスルファニル基を導入することもできる。

工程 3、工程 4 は、それぞれ工程 1、工程 2 と同様の反応であり、(4-e) を出発原料とすると、工程 3 により 5 位にチオール基を有する 1, 3, 4-オキサジアゾール環 (4-c) が得られ、さらに工程 4 によりチオール基をアルキル化して (4-d) をえることができる。

工程 5 は、(4-e) のヒドラジノ基をチオセミカルバジド体へ変換する工程である。(4-e) を二硫化炭素と水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、メタノール、エタノールなどの溶媒中 0℃ から室温で反応させ、次いでヨウ化メチルで処理することにより (4-e) を得ることができる。

工程 6 は、(4-e) の脱水縮合反応により 1, 3, 4-チアジアゾール環を構築する工程である。(4-e) を *p*-トルエンスルホン酸一水和物などの脱水剤とベンゼン、トルエンなどの溶媒中加熱還流することにより、(4-f) を得ることができる。

工程 7 は、(4-e) のヒドラジノ基をチオセミカルバジド体へ変換する工程で、イソシアン酸メチルと水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下あるいは非存在下、メタノール、エタノールなどの溶媒中室温から 80℃ で反応させることにより (4-g) を得ることができる。

工程 8 は、(4-g) から 1, 2, 4-トリアゾール環を構築する工程である。(4-g) を炭酸ナトリウム水溶液中加熱還流することにより、(4-h) を得ることができる。

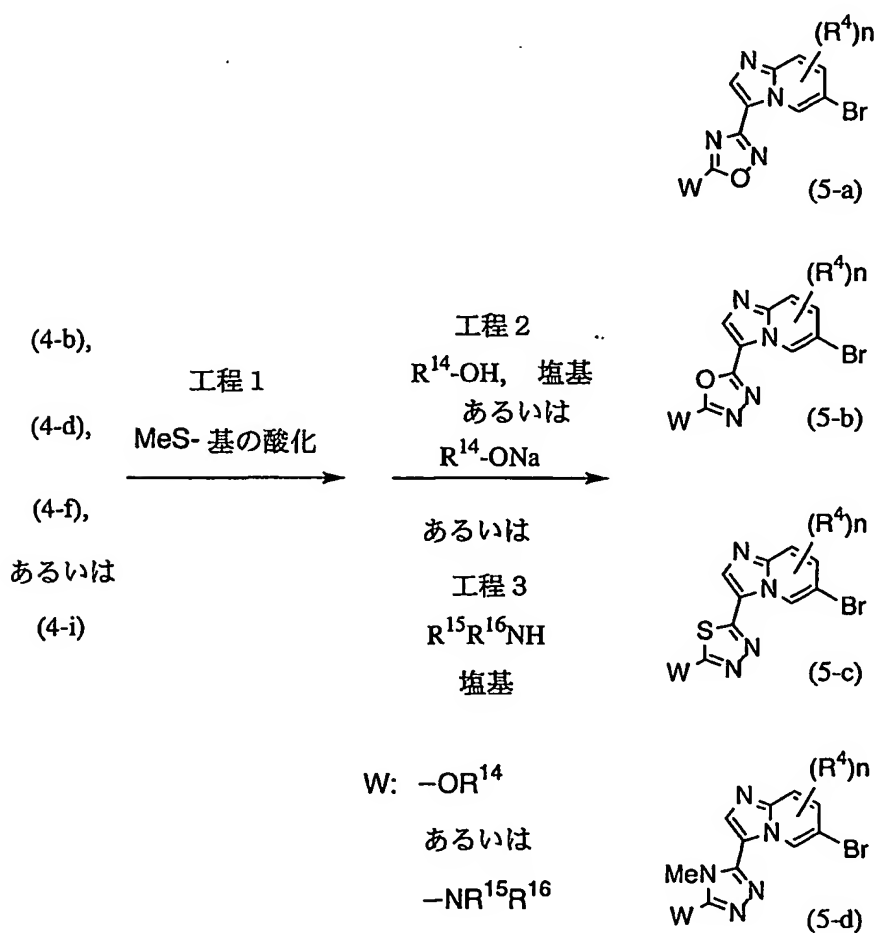
工程 9 は、チオール基をメチルスルファニル基に変換する工程で、工程 2 と同様である。ヨウ化メチルと反応させることで (4-i) が得られ、各種アルキルハライドと反応させることにより、対応するアルキルスルファニル基を得ることができる。

(4-b)、(4-d)、(4-f) および (4-i) は、スキーム A-1 の工程 3 と工程 4 と同様な反応により、それぞれ一般式 (I) において、Y 環がアルキルスルファニル基で置換された 1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾールおよび 1, 3, 4-トリアゾールであ

る化合物を得ることができる。

スキームA-1の一般式(1-c)において、イミダゾ[1,2-a]ピリジン環3位の置換基Qがアルコキシ基あるいはアミノ基で置換された1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環、1,3,4-チアジアゾール環および1,3,4-トリアゾール環である化合物は、スキームA-5によって合成することができる。

スキームA-5



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Wは、 $\text{OR}^{14}$ あるいは、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ を表す。 $\text{R}^{14}$ および $\text{R}^{15}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $\text{R}^{16}$ は水素原子、低級アルキルあ

るいは置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基である。また、 $NR^{15}R^{16}$ において、 $R^{15}$ と $R^{16}$ は一緒になってヘテロシクロ環を形成していてもよい。

工程1は、スキームA-4の一般式(4-b)、(4-d)、(4-f)および(4-i)のメチルスルファニル基をメチルスルフィニル基あるいはメタンスルホニル基に酸化する工程で、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどハロゲン系炭化水素溶媒中、メタクロロ過安息香酸と0℃から室温で反応させることにより、あるいは、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン中でオキシソンの酸化でそれぞれ出発物質に対応したメタンスルフィニルあるいはメタンスルホニル化合物が得られる。どちらの酸化物も次の工程に使用することができる。

工程2、工程3は、それぞれ、工程1で得られたメタンスルフィニル基あるいはメタンスルホニル基をアルコキシ基( $OR^{14}$ )もしくはアミン( $NR^{15}R^{16}$ )で置換する工程を表す。工程2は、 $R^{14}-OH$ をメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、アルコール類あるいはテトラヒドロフランなどの溶媒中で、室温から70℃で反応させる工程を示し、それぞれ、出発物質に対応するエーテル(5-a)、(5-b)、(5-c)あるいは(5-d)が得られる。また、*N*、*N*-ジメチルホルムアミドあるいはアルコール類などの溶媒中で $R^{14}-OH$ と水素化ナトリウムから調製したナトリウムアルコキシドと反応させることによっても得ることができる。

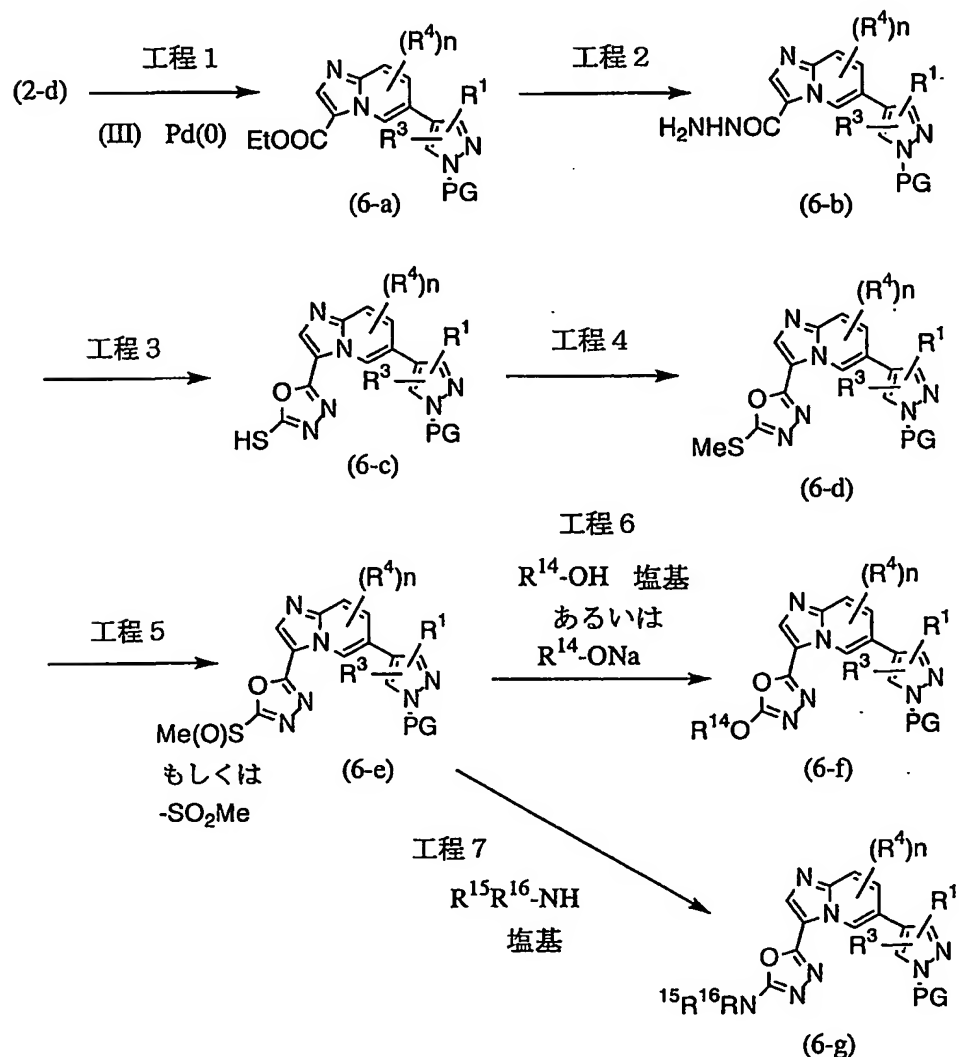
工程3は、アミン; $R^{15}R^{16}NH$ をメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、アルコール類あるいはテトラヒドロフランなどの溶媒中で、室温から70℃で反応させる反応で、それぞれ、出発物質に対応するアミン(5-a)、(5-b)、(5-c)あるいは(5-d)が得られる。

(5-a)、(5-b)、(5-c)および(5-d)は、スキームA-1の工程3と工程4と同様な反応により、それぞれ一般式(I)のY環が、アルコキシ基あるいはアミン誘導体で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾールおよび1, 3, 4-トリアゾールである化合物を得ることができる。

スキームA-1の一般式(1-d)において、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

環3位の置換基Qがアルキルスルファニル基、アルコキシ基、あるいはアミノ基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環で表わすことができる化合物は、スキームA-6に示される方法により合成することもできる。

スキームA-6



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、R<sup>16</sup>は水素原子、低級アルキルあるいは置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基である。また、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>において、R<sup>15</sup>とR<sup>16</sup>は一緒になってヘテロ

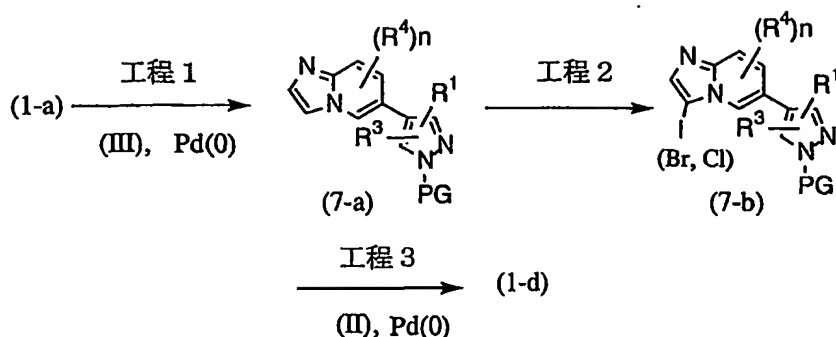
シクロ環を形成していてもよい。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、(III)はスキームA-1で示された構造式をあらわす。

工程1は、スキームA-1の工程3と同様の反応で、スキームA-2の(2-d)と(III)とのクロスカップリングにより(6-a)を得ることができる。

工程2は、スキームA-7の工程5に対応し、工程3、工程4は、それぞれスキームA-4の工程3、工程4と同様な工程である。(6-a)は、工程2、工程3、工程4により、アルキルスルファニル基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環をもつ(6-d)を得ることができる。工程5は、メタンスルファニル基の酸化をあらわし、スキームA-4の工程4と同様の条件で行うことで、(6-e)が得られる。工程6は、(6-e)のメタンスルフィニル基あるいはメチルスルホニル基をアルコキシ基( $R^{14}O$ 基)で置換する反応工程を示し、スキームA-5の工程2と同様な反応を行うことにより、 $R^{14}O$ 基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環をもつ化合物(6-f)を得ることができる。工程7は、アミノ基( $R^{15}R^{16}N$ 基)で置換する工程を表し、(6-e)からスキームA-5の工程3と同様な反応により、 $R^{15}R^{16}N$ で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環をもつ化合物(6-g)を得ることができる。(6-d)、(6-f)および(6-g)は、スキームA-1の工程4と同様な方法により、ピラゾールの脱保護をおこなうことができ、それぞれスキームA-1の一般式(1-e)において、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環3位の置換基Qがアルキルスルファニル基、 $R^{14}O$ 基、あるいは $R^{15}R^{16}N$ 基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環で表わすことができる化合物を得ることができる。

また、スキームA-1の一般式(1-d)で表される化合物は、スキームA-7、又はスキームA-8の方法でも合成することもできる。

スキームA-7



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される  $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていてよい Y 環  $[(Z)_n-Y-]$  を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。PG はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、(I)、(II)、(III) はスキーム A-1 で示された構造式をあらわす。

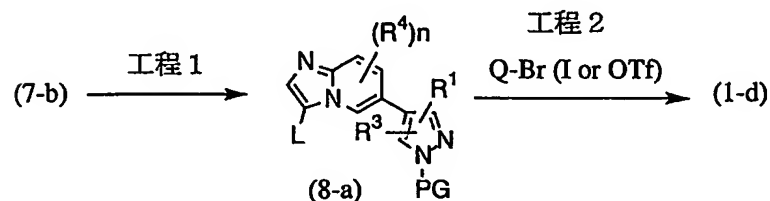
この方法は、最初にイミダゾピリジン環とピラゾール環を結合させて (7-a) を得、次に  $(Z)_n$  によって任意に置換されていてよい Y 環  $[(Z)_n-Y-]$  をイミダゾピリジン環に導入する方法である。工程 1 はスキーム A-1 の工程 3 と同様に行うことができる。工程 2 は、イミダゾピリジン環の 3 位をハロゲン化する工程で、ジメチルホルムアミド、アルコール、ジクロロメタン、あるいはクロロホルムなどの溶媒中 1 等量から 1.2 等量の *N*-ヨードスクシンイミド、*N*-ブロモスクシンイミドあるいは *N*-クロロスクシンイミドを氷冷下から 60℃ で加えることで、それぞれヨウ素化物、プロモ化物、あるいはクロロ化物 (7-b) を得ることができる。これらの溶媒は、水を含んでいてもよい。または、ジメチルホルムアミド、アルコール、水、酢酸などの溶媒中、氷冷下から室温で、1 等量から 1.2 等量のヨウ素あるいは臭素を加えることによってもヨウ素化物あるいはプロモ化物を得ることができる。この反応は、炭酸水素ナトリウムあるいは炭酸水素カリウムなどの塩基存在下で行うこともできる。工程 3 はスキーム A-1 の工程 2 と同様に行うことができるが、(7-b) のイミダゾピリジン環上 3 位のハロゲン原子が塩素の場合には、J. P. Wolfe and S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2413 に記載の方法でパラジウム触媒のリガンドとして、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ジフェニルを用いることにより、室温から 80℃ の温度でカップリング反応を



行わせることができる。

また、スキームA-1の一般式(1-e)で表される化合物は、(7-b)をスキームA-1の工程4と同様の方法で脱保護した後、スキームA-1の工程2の方法と同様の条件でクロスカップリングすることにより得ることもできる。

スキームA-8



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される(Z)<sub>n</sub> (n=0, 1, 2または3個の置換基Zを表す)によって任意に置換されていてもよいY環[(Z)<sub>n</sub>-Y-]を示し、Y環はアリール基、ヘテロアリール基、あるいは環内に二重結合をもつ非芳香族シクロ環基を表す。Y環が、環内に二重結合をもつ非芳香族シクロ環基を表す場合には、Q-Br (I、OTf)のBr、IあるいはOTfの結合位置はビニル型置換基をとるものとする。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、Lはトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のホウ酸エステルで表される基をあらわす。

スキームA-8の方法は、イミダゾピリジン環のトリアルキルスズ誘導体、ホウ酸あるいはホウ酸エステル誘導体(8-a)を合成し、Q[(Z)<sub>n</sub>によって任意に置換されていてもよいY環[(Z)<sub>n</sub>-Y-]のハライドあるいはトリフラートすなわち(Z)<sub>n</sub>-Y-Br (I、OTf)と反応させる方法である。この方法により、Y環が非芳香族シクロ環基であるスキームA-1の一般式(1-d)で表せられる化合物も合成することができる。

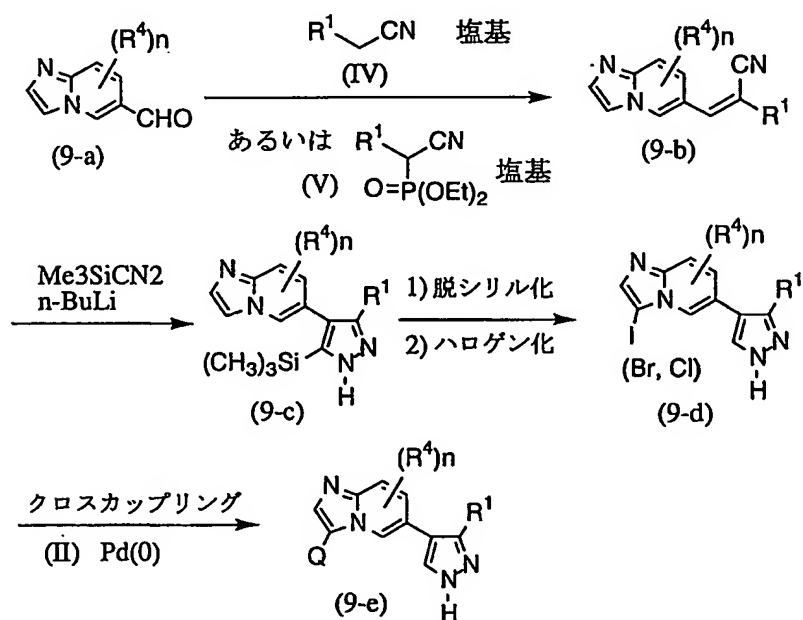
工程1は(7-b)を(1)-n-ブチルリチウムによるリチオ化または、イソプロピルマグネシウムハライドとのトランスメタレーションによるGrignard試薬の調整後、塩化トリ-n-ブチルスズを加えてトリブチルスズ誘導体を合成する工程、あるいは、(2)トルエンやキシレン溶液中でテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下、ビス(トリ-n-ブチルスズ)と加熱してトリブチルスズ誘導

体を合成する工程、あるいは (3) (7-b) を *n*-ブチルリチウムによるリチオ化あるいはイソプロピルマグネシウムハライドによる Grignard 試薬の調整後、トリイソプロピルボロン酸エステルを加え、加水分解してホウ酸誘導体を合成する工程、あるいは、(4) T. Ishiyama et. al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に記載された方法で、ボロン酸エステルを合成する工程を示す。

工程 2 は、イミダゾピリジン環と Q-Br (I, OTf) とのクロスカップリングの工程をあらわし、スキーム A-1 の工程 2 と同様の条件で (1-d) を合成することができる。

特開平 8-183787 号に開示されている方法を用いて、イミダゾ [1, 2-a] ピリジンカルボキシアルデヒド (9-a) を出発原料としてスキーム A-8 に示されるルートでピラゾール環を構築することもできる。

#### スキーム A-9



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される (Z)<sub>n</sub> ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていてよい Y 環 [(Z)<sub>n</sub>-Y-] を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。(II) は、スキーム A-1 で示された構造式を表す。

アルデヒド (9-a) を *N, N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、

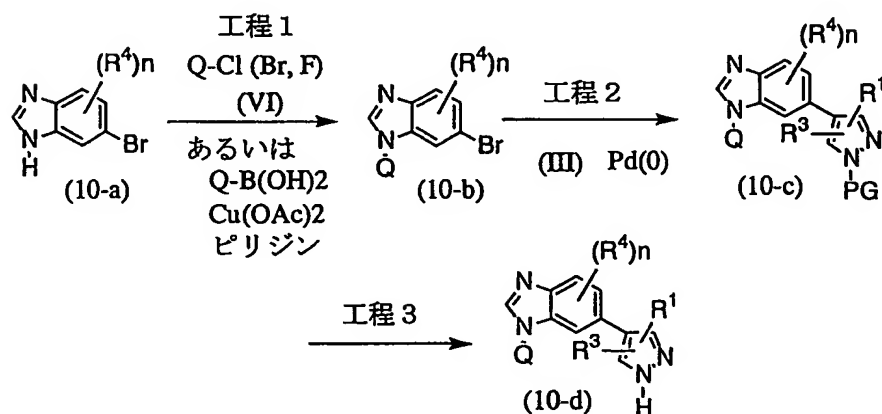
アルコールなど反応を阻害しない溶媒中、水素化ナトリウムあるいはナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で (IV) と反応させるか、あるいはアルデヒド (9-a) を (V) で表わされる化合物と Wittig 反応することにより、オレフィン (9-b) を合成し、つづいて T. Aoyama et. al., Tetrahedron Letters, 25, 433 (1984) に記載の方法に従い (9-b) を *n*-ブチルリチウムおよびトリメチルシリルジアゾメタンと低温で反応させることでピラゾール環 (9-c) を構築する方法である。

(9-d) を合成するための脱シリル化は通常の方法、たとえばテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することで達成できる。ハロゲン化はスキーム A-1 の工程 1 と同様に行うことができる。脱シリル化とハロゲン化の順序はどちらを先におこなってもよい。(9-d) のクロスカップリングで Q 環を導入する反応は、スキーム A-1 工程 2 と同様な条件で行うことができる。

一般式 (I) において、X (含窒素縮合芳香族複素環式基) が、ベンズイミダゾール環である場合には、「製造方法 B」で合成することができる。

#### 「製造方法 B」

##### スキーム B-1



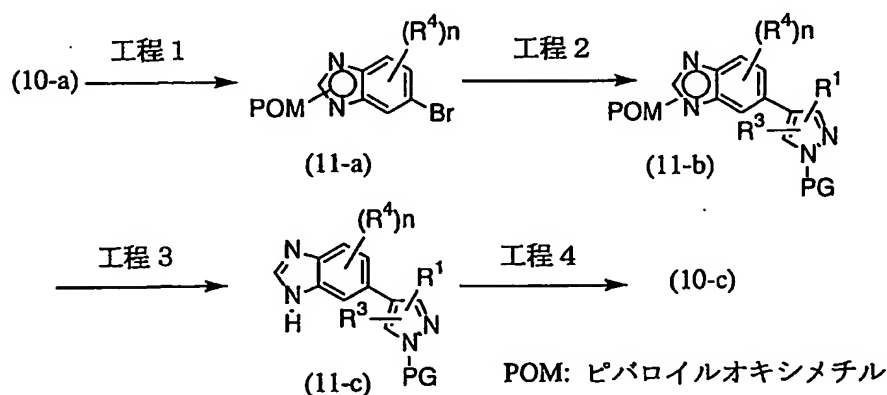
式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$ は、前記で定義される (Z)  $n$  ( $n = 0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていてもよい Y 環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、Y 環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。(III) は、スキーム A-1 で定義された構造式を表し、 $PG$  はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基を表す。

工程 1 はベンズイミダゾールの窒素に  $Q[(Z)_n]$  によって任意に置換されていてもよい Y 環  $[(Z)_n-Y-]$  を導入する工程である。Y 環にニトロ基、カルボニル基などの電子吸引基の置換基をもつ場合、あるいは Y 環がピリジンなど電子欠乏性の環の場合には、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシドなどの溶媒中でトリエチアミンあるいは炭酸カリウムなどの塩基存在下、(10-a) とアリールハライドあるいはヘテロアリールハライド (VI) とを室温から 180℃、好ましくは 60℃ から 140℃ で加熱することで (10-b) を合成することができる。

あるいは、P. Y. S. Lam et. al., Tetrahedron Letters 39, 2941 (1998) の方法に従い、(10-a) をジクロロメタン中でアリールボロン酸  $Q-B(OH)_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 、およびピリジンなどの塩基とを室温から 60℃ で反応させることも (10-b) を合成することができる。反応生成物は、(10-b) およびその位置異性体の混合物として得られるが、工程 1 の反応後のカラム精製あるいは工程 2 でのカラム精製によって分離することができる。

工程 2 は (10-b) とピラゾール誘導体 (III) とのパラジウム触媒によるカップリング工程、工程 3 は、ピラゾール保護基の脱保護の工程を表し、それぞれスキーム A-1 の工程 3、工程 4 と同様に行うことができる。これらの工程により一般式 (10-c) および (10-d) で表わされる化合物を得ることができる。

(10-c) は、スキーム B-2 に示されるルートにより合成することもできる。  
スキーム B-2



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される (Z)

$n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていて  
もよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を  
表す。 $PG$  はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などのアミノ基の保護基をあら  
わし。また、 $POM$  は、ピバロイルオキシメチル基を示す。

工程 1 はピバロイルオキシメチル基でベンズイミダゾールの窒素を保護する工  
程である。 $N, N$ -ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、トリエルアミンあるいは  
炭酸カリウムなどの塩基の存在下 (10-a) とピバロイルオキシメチルクロリド  
とを反応させる反応で (11-a) を合成することができる。

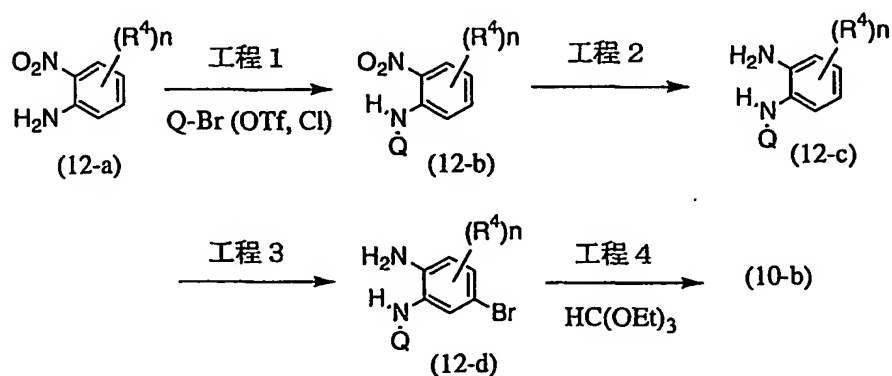
工程 2 は、スキーム A-1 の工程 3 と同様の工程である。

工程 3 は、ピバロイルオキシメチル基の脱保護の工程で、アルコールやテトラヒ  
ドロフランなどの溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムあるいは水酸化リチ  
ウムなどのアルカリ水溶液と反応させることで加水分解する工程である。

工程 4 は、置換基  $Q$  をベンズイミダゾールに導入し (10-c) を得る工程で、(1  
1-c) と  $Q-Cl$  ( $Br, F$ ) で表されるアリールハライドやヘテロアリールハ  
ライドあるいは  $Q-B(OH)_2$  で表されるアリールボロン酸やヘテロアリールボ  
ロン酸から、スキーム B-1 の工程 1 と同様にして行うことができる。反応で生成  
する (10-c) の位置異性体は、カラム精製操作で分離することができる。

スキーム B-1 の一般式 (10-b) は、スキーム B-3 に示されるルートにより  
合成することもできる。

スキーム B-3



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$  は、前記で定義される ( $Z$ )

$n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていてもよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。

工程 1 は (12-a) による  $Q$  [アリールハライド (またはトリフラート) あるいはヘテロアリールハライド (またはトリフラート)] のアミノ化の反応である。S. L. Buchwald et. al., J. Org. Chem. 65, 1144-1157 (2000)、J. Org. Chem. 65, 1158-1174 (2000) あるいは、M. Nishiyama et. al., Tetrahedron Letters 39, 617-620 (1998) に記載の方法に従いこの反応を行うことができる。パラジウム触媒としてトリスジベンジリデンアセトンニパラジウム  $[Pd_2(dba)_3]$  あるいは酢酸パラジウムとトリ  $t$ -ブチルホスフィン、2-(ジ- $t$ -ブチルホスフィノ) ジフェニル、あるいは 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP) などの各種ホスフィンから選ばれたリガンドとを組み合わせた触媒系を用いることができるが、これらのパラジウム触媒に限定されない。塩基としては炭酸セシウム、 $t$ -ブトキシナトリウムあるいはリン酸カリウムを用いることができる。パラジウム触媒と塩基の存在下で、(12-a) と  $Q-Br$  ( $Cl$ , あるいは  $OTf$ ) とをトルエン、キシレン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどの溶媒中で、60℃から140℃で加熱することにより、(12-b) を得ることができる。

工程 2 はニトロ基の還元で、(12-b) をメタノール、エタノール、水などの溶媒中、あるいはこれらの混合溶媒中で塩化アンモニウムの存在下、鉄粉を加え 50℃から還流温度で加熱攪拌するか、あるいは、メタノール、エタノールあるいは酢酸エチルなどの溶媒中、水素雰囲気下でパラジウム-炭素、白金、あるいは、ラネーニッケルを触媒として接触還元することにより (12-c) を得ることができる。

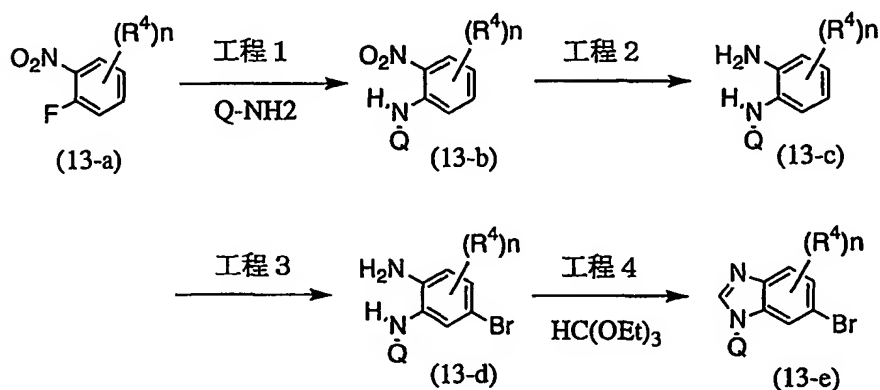
工程 3 は、ブロム化の工程で、(12-c) を  $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールなどの溶媒中、氷冷から室温で  $N$ -ブロモスクシンイミドを加えることにより得ることができる。

工程 4 は、ベンズイミダゾール環の構築の工程で、(12-d) をオルトギ酸エ

チルあるいはオルトギ酸メチルと加熱還流することで(10-b)が得られる。

スキームB-1の一般式(10-b)で表すことができる化合物は、スキームB-4で示される方法でも合成することができる。また、この合成方法により、一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、ベンズイミダゾールであり、Y環が非芳香族シクロ環基である化合物を得ることができる。

スキームB-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される(Z) $n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基Zを表す) によって任意に置換されていてもよいY環[(Z) $n$ -Y-]を示し、Y環はアリール基、ヘテロアリール基、あるいは非芳香族シクロ環基を表す。

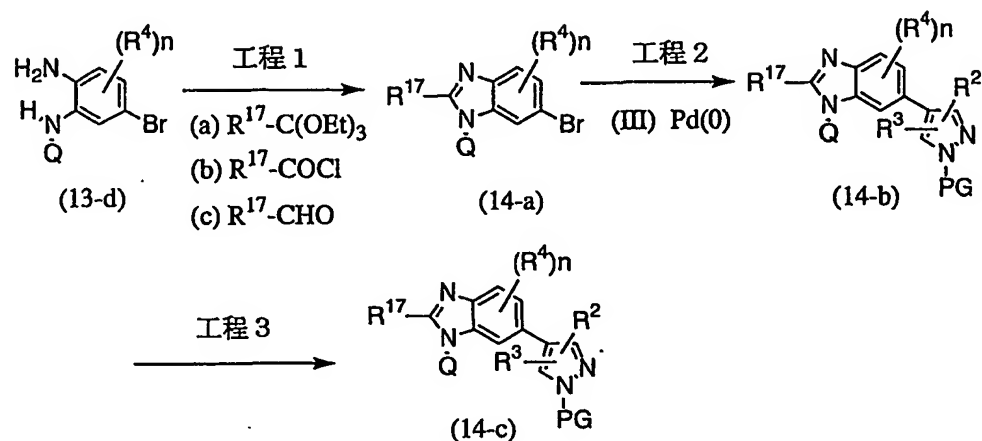
工程1は、任意に $n$ 個( $n=0, 1$  または 2)の置換基 $\text{R}^4$ を有していてもよい1-フルオロ-2-ニトロベンゼン誘導体の $\text{Q-NH}_2$ によるアミノ化の工程を示す。Qが、4-アミノピペラジンあるいは3-アミノ-8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタンなどの含窒素非芳香族シクロ環基の場合、環内の二級アミンの水素は、置換基Zで置換されているものとする。(13-a)と $\text{Q-NH}_2$ を $N, N$ -ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシドの溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウムあるいはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、 $80^\circ\text{C}$ から $120^\circ\text{C}$ に加熱することで、(13-b)が得られる。

工程2、工程3、工程4はそれぞれスキームB-3の工程2、工程3、工程4と同様の反応工程である。これらの工程により(13-b)から(13-c)、(13-d)、および(13-e)が得られる。Y環がアリール基あるいはヘテロアリー

ル基である場合には、(13-e)はスキームB-1の一般式(10-b)と同等である。スキームB-1の工程2、工程3と同様の工程により、(13-e)からスキームB-1の一般式(10-d)に対応する化合物を得ることができる。

一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、ベンズイミダゾールであり、ベンズイミダゾールの2位に置換基をもつ化合物はスキームB-5あるいはスキームB-6により合成することができる。

スキームB-5



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、 $Q$ は、前記で定義される  $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または  $3$  個の置換基  $Z$  を表す) によって任意に置換されていてもよい  $Y$  環  $[(Z)_n-Y]$  を示し、 $Y$  環はアリール基、ヘテロアリール基、あるいは非芳香族シクロ環基を表す。 $R^{17}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基をあらわす。

工程1は、(13-d)からベンズイミダゾールの2位が $R^{17}$ で置換された(14-a)を合成する方法で、カルボン酸( $R^{17}-COOH$ )および、その誘導体を反応させることで、(14-a)を合成することができる。主な合成方法としては、(a)  $R^{17}-C(O-低級アルキル基)_3$ と加熱還流する方法、(b) 酸クロリド( $R^{17}-COCl$ )をトリエチルアミンなどの塩基の存在下でジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジンなどの溶媒中で反応させ(14-a)と $R^{17}-COOH$ とのアミドを形成させた後、トルエンあるいはベンゼンを溶媒として $p$ -トルエ



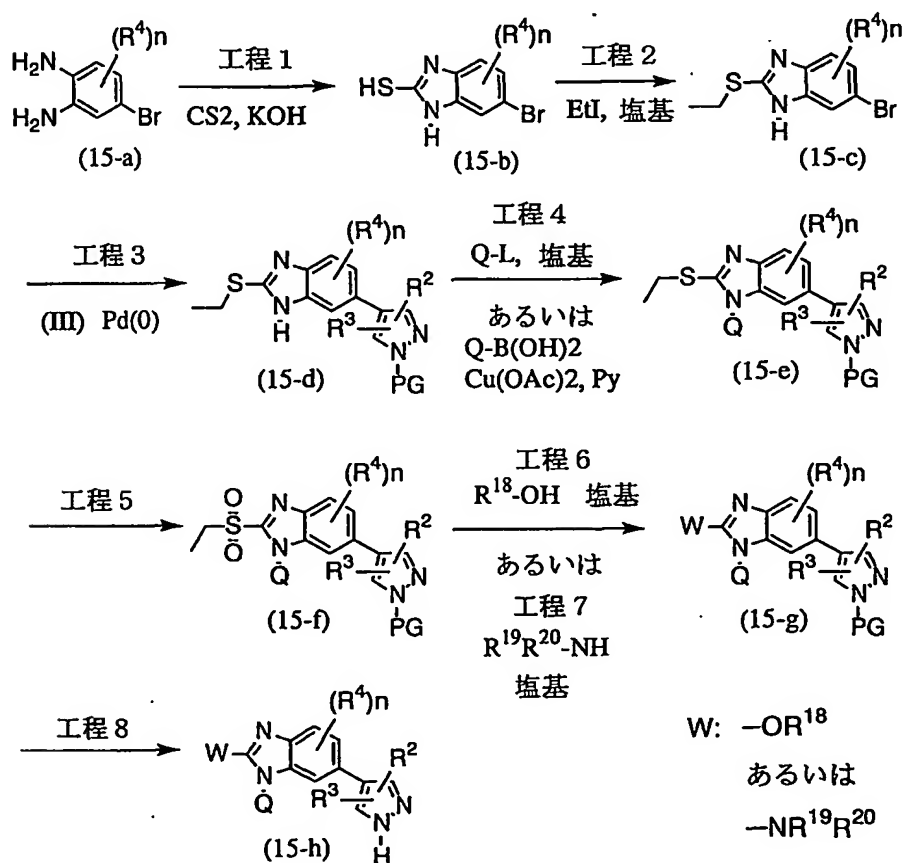
ンスルホン酸などの酸触媒存在下で加熱し、脱水縮環させる方法、(c) アルデヒド ( $R^{17}-CHO$ ) とアルコール溶媒中で塩酸あるいは硫酸などの酸触媒と加熱し脱水縮環させる方法などがあげられる。

工程 2 は、(14-a) とスキーム A-1 で示される構造式 (III) とのパラジウムを触媒とするカップリング反応で、スキーム B-1 の工程 2 と同様の反応により (14-b) を得ることができる。

工程 3 は、ピラゾールの脱保護の工程で、スキーム B-1 の工程 3 と同様な方法により一般式 (14-c) で表される化合物を得ることができる。

一般式 (I) において、X (含窒素縮合芳香族複素環式基) が、ベンズイミダゾールであり、ベンズイミダゾノールの 2 位にスルファニル基、アルコキシ基あるいはアミノ基などの置換基をもつ化合物はスキーム B-6 によっても合成することができる。

#### スキーム B-6



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される(Z)<sub>n</sub> (n=0、1、2あるいは3個のZを表す)によって任意に置換されていてもよいY環[(Z)<sub>n</sub>-Y-]を示し、Y環はアリール基、あるいはヘテロアリール基を表す。Wは、OR<sup>18</sup>あるいは、NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>を表す。R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、R<sup>20</sup>は水素原子、低級アルキルあるいは置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基である。また、NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>において、R<sup>19</sup>とR<sup>20</sup>は一緒になってヘテロシクロ環を形成していてもよい。

工程1は、2位にチオール基をもつベンズイミダゾールを合成する工程で、(15-a)をメタノールあるいはエタノール中で二硫化炭素および水酸化カリウムと加熱することで(15-b)が得られる。工程2は、チオールをアルキル化しチオエーテルを合成する工程で、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、N、N-ジメチルホルムアミド中で(15-b)とヨウ化エチルを氷冷下から室温で反応させることで(15-c)が得られる。工程3、工程4はそれぞれスキームB-1の工程2、工程1と同様な工程で、それぞれ(15-d) (15-e)を与える。

工程5は、アルキルスルファニル基をアルキルスルホニル基に酸化する工程で、スキームA-5の工程1と同様に行うことができる。(15-e)の酸化により(15-f)が得られる。

工程6、工程7は、それぞれ、(15-f)のエタンスルホニル基をアルコキシ基(OR<sup>18</sup>)もしくはアミン(NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)で置換する工程を表す。工程6は、スキームA-5の工程2と同様の反応条件を表し、(15-f)から(15-g)においてW=OR<sup>18</sup>であるエーテルが得られる。

工程7は、スキームA-5の工程3と同様の反応条件を表し、(15-f)から(15-g)においてNR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>であるアミン誘導体得られる。

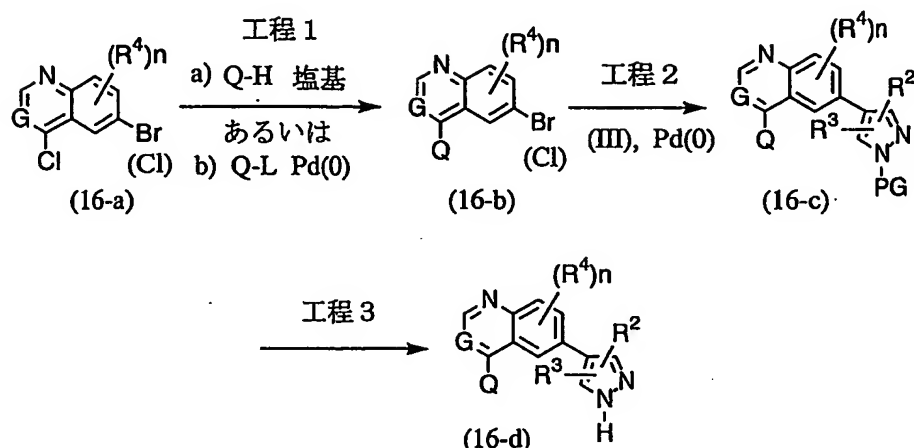
工程8は、ピラゾールの脱保護基の工程で、スキームB-1の工程3と同様に行うことができ、(15-h)を得ることができる。

一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、キナゾリンあるい

はキノリンである場合には、「製造方法C」で合成することができる。

「製造方法C」

スキームC-1



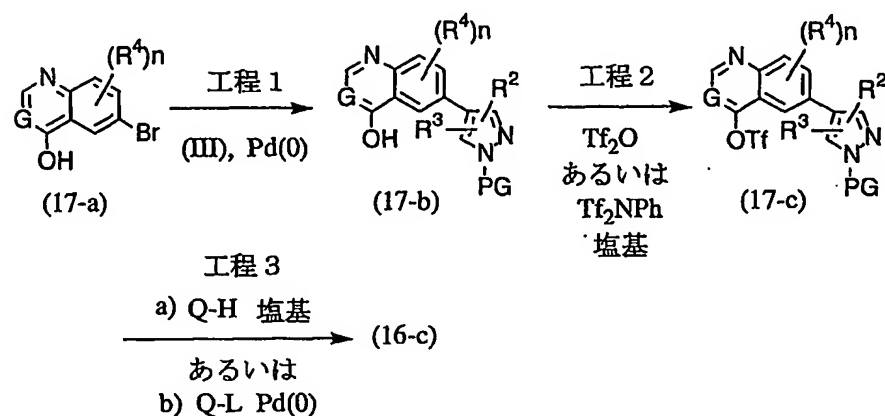
式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、GはNあるいはCHをあらわし、Qは、前記で定義される $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基Zを表す) によって任意に置換されていてもよいY環 $[(Z)_n-Y]$ を示す。(III)はスキームA-1で示されたピラゾール誘導体の構造式を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基を表し、Lはトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のボロン酸エステルで表される基を表わす。

工程1は、(16-a)に置換基Qを導入する工程をあらわす。Q-Hが、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジンなど環状アミン誘導体である場合、工程1の1)の方法で、Q-Lとのクロスカップリングの場合には、工程1の2)の方法で合成される。工程1の1)は、Q-Hと(16-a)を炭酸カリウムあるいはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンあるいはジメチルスルホキシドなど反応を阻害しない溶液中で室温あるいは150℃までの温度で加熱することで(16-b)を得る反応である。また、工程1の2)の方法は、スキームA-1の工程2と同様の反応であり、適当な温度調節のもとで、パラジウム触媒下、(16-a)とQ-Lとのカップリングにより、キノゾリン環の4位に選択的にQを導入することができる。ただし、この方法は構造式(16-a)が、キノゾリン( $G=N$ )の場合に適用することができる。

工程 2 は、(16-b) とピラゾール誘導体 (I I I) とのパラジウム触媒クロスカップリング反応の工程で、A-1 の工程 3 と同様の方法により (16-c) を与える。工程 3 はピラゾール保護基の脱保護の工程を示し、スキーム A-1 の工程 4 と同様な反応により、(16-d) が得られる。

(16-c) は、スキーム C-2 に示されるようなルートにより合成することもできる。

スキーム C-2



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、GはNあるいはCHをあらわし、Qは、前記で定義される  $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$  または 3 個の置換基 Z を表す) によって任意に置換されていてもよい Y 環  $[(Z)_n-Y]$  を示す。(I I I) はスキーム A-1 で示されたピラゾール誘導体の構造式を表す。PG はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、L はトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のボロン酸エステルを表わす。

(17-a) を出発物質とし、先にピラゾール環との結合を行い、その後、置換基 Q を導入する方法である。

工程 1 は、スキーム A-1 の工程 3 と同様の反応で、(17-b) を得ることができる。

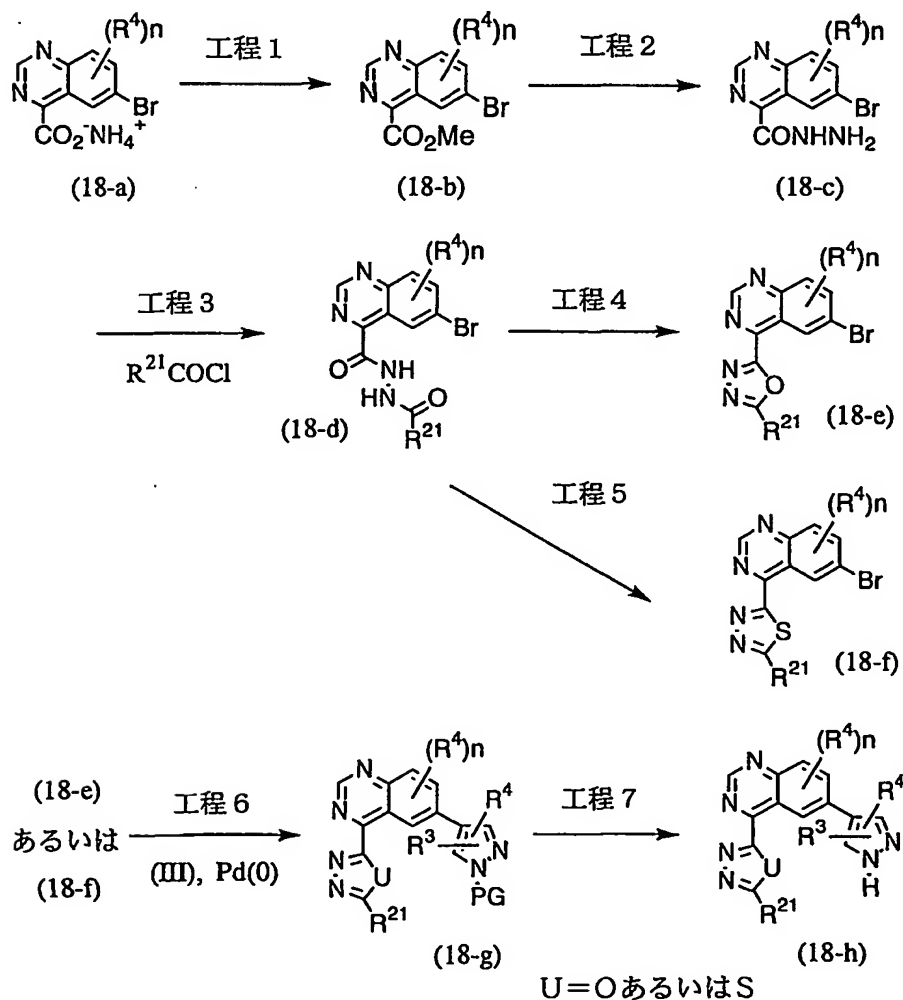
工程 2 は、(17-b) の水酸基をトリフレート基に変換する反応で、 $-70^\circ\text{C}$  あるいは  $20^\circ\text{C}$  まで温度でトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応するか、トリエチルアミンあるいは水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、N-フェニルピ

ス（トリフルオロメタンスルホンイミド）と反応させることで（17-c）を得ることができる。

工程3は（17-c）に置換基Qを導入する方法で、スキームC-1の工程1の1）あるいは2）と同様な工程である。この場合、（17-a）がキナゾリン環（G=N）の場合でもキノリン環（G=CH）の場合でもこの工程を適用でき、（16-c）を合成することができる。

一般式（I）において、X（含窒素縮合芳香族複素環式基）がキナゾリン環、Yが、1, 3, 4-オキサジアゾール環、あるいは1, 3, 4-チアジアゾール環である場合には、スキームC-3のルートで合成することができる。

スキームC-3



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Qは、前記で定義される(Z)<sub>n</sub> (n=0, 1, 2または3個の置換基Zを表す)によって任意に置換されていて、もよいY環[(Z)<sub>n</sub>-Y-]を示す。Uは、OあるいはSを表す。(I I I)はスキームA-1で示されたピラゾール誘導体の構造式を表す。R<sup>21</sup>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基を表わす。

(18-a)は、W.L.F. Armarego et. al., J. Chem. Soc. (B), 452 (1967)に記載されている方法に従い合成することができる。

工程1は、(18-a)のカルボン酸アンモニウム塩をカルボン酸メチルエステルに変換する工程である。(18-a)を触媒量の硫酸存在下、メタノールと加熱還流することにより(18-b)を得ることができる。

工程2、工程3は、スキームA-2の工程5、工程6と同様の条件下で行われ、それぞれ、一般式(18-c)、(18-d)で表される化合物を与える。

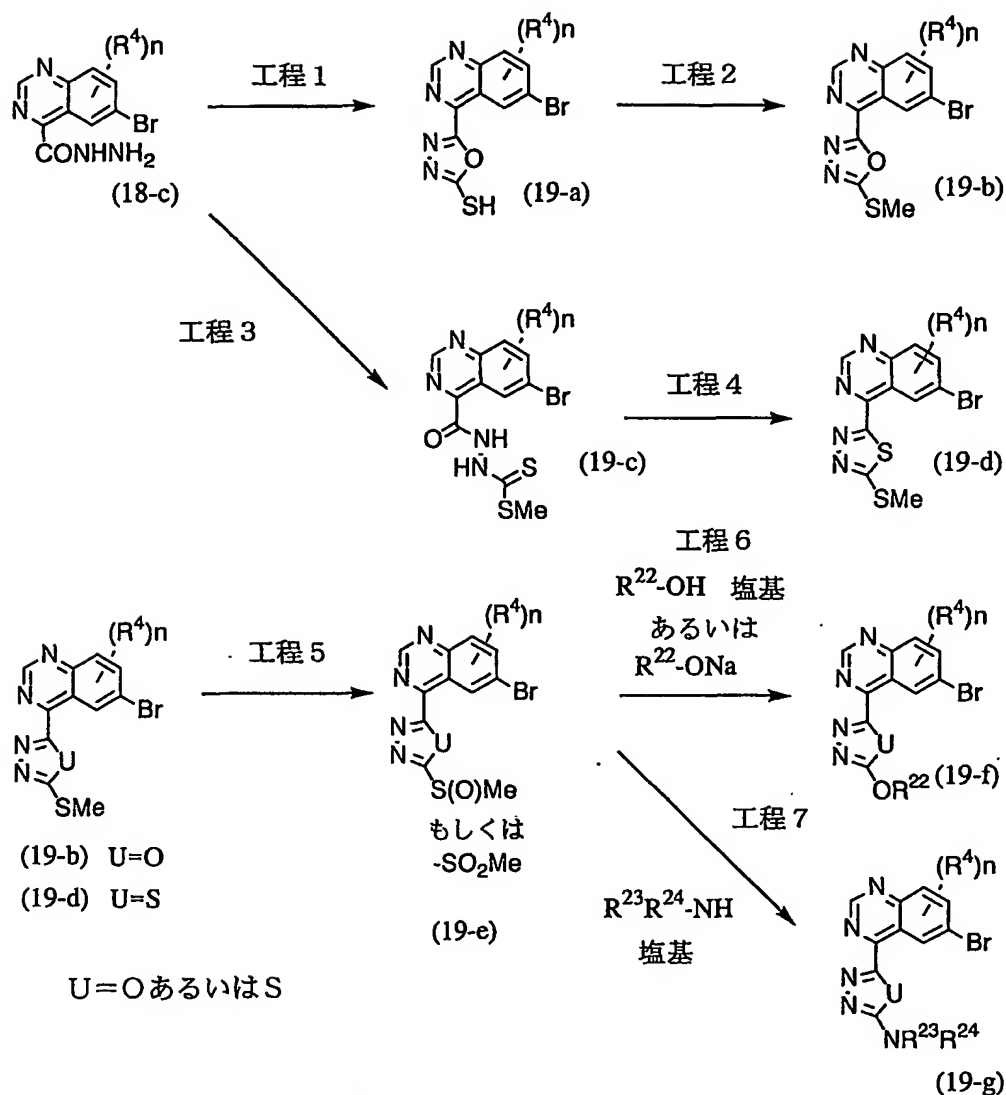
工程4は、(18-d)の1, 3, 4-オキサジアゾール環の環化工程で、スキームA-2の工程7と同様に行われ、(18-e)が得られる。

工程5は、(18-d)の1, 3, 4-チアジアゾール環の環化工程で、スキームA-2の工程8と同様の条件で(18-f)が得られる。

工程6は、(18-e)あるいは(18-f)とピラゾール誘導体(I I I)とのパラジウム触媒クロスカップリング反応の工程、工程7はピラゾール保護基の脱保護の工程で、それぞれスキームA-1の工程3、工程4と同様の方法で行われる。工程6により、一般式(18-g)、工程7により一般式(18-h)で表される化合物を得ることができる。

スキームC-3の一般式(18-e)および一般式(18-f)において、置換基R<sup>21</sup>が、スルファニル基、アルコキシ基、あるいはアミノ基である化合物は、スキームC-4で合成することができる。

スキームC-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。ただし、Uは酸素あるいは硫黄を表し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $R^{24}$ は水素原子、低級アルキルあるいは置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基である。また、 $NR^{23}R^{24}$ において、 $R^{23}$ と $R^{24}$ は一緒になってヘテロシクロ環を形成していてもよい。

工程1は、スキームC-3の(18-c)から5位にチオール基を有する1, 2, 4-オキサジアゾール環を構築する工程であり、工程2は、ヨウ化メチルによるチオール基のメチル化の工程である。それぞれ、スキームA-4の工程3、工程4と

同様に行うことができ、(19-b)を与える。工程2で、ヨウ化メチルの代わりに置換されていてもよいアルキルハライドを同様に反応させることで、対応するアルキルスルファニル基を導入することができる。

工程3、工程4は、5位にチオール基を有する1, 2, 4-チアジアゾール環を構築する工程であり、スキームA-4の工程5、工程6と同条件下で行うことができ、(19-d)を与える。

工程5は、(19-b)または(19-d)のメタンスルファニル基の酸化の工程で、スキームA-5の工程1と同条件下で行うことができ、酸化の程度に応じて、それぞれ出発物質に対応するメタンスルフィニル基、または、メチルスルホニル基(19-e)を得ることができる。メタンスルフィニル基、およびメチルスルホニル基ともに次の置換反応に使用することができる。

工程6は、アルコキシ基による置換の工程を示し、スキームA-5の工程2と同じ条件により、アルコキシ基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環、および1, 2, 4-チアジアゾール環(19-f)を得ることができる。

工程7は、アミノ基による置換の工程を示し、スキームA-5の工程3と同じ条件により、アミノ基で置換された1, 2, 4-オキサジアゾール環、および1, 2, 4-チアジアゾール環(19-g)を得ることができる。

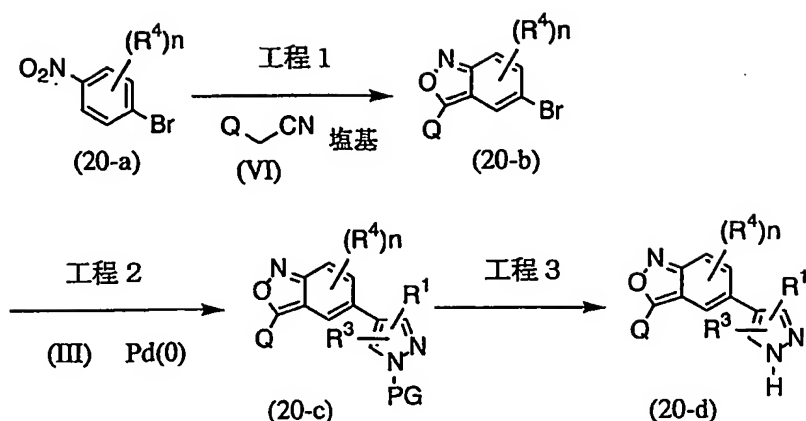
(19-b)、(19-d)、(19-f)および(19-g)は、スキームC-3の工程6および工程7と同じ条件でピラゾール誘導体(III)とカップリング反応とそれに続くピラゾール保護基の脱保護を行うことができ、一般式(I)において、Xがキナゾリンであり、Y環が1, 2, 4-オキサジアゾール環、あるいは1, 2, 4-チアジアゾール環でありさらにこれらの環が、アルキルスルファニル基、アルコキシ基あるいはアミノ基で置換されている化合物を得ることができる。

一般式(I)において、X(含窒素縮合芳香族複素環式基)が、2, 1-ベンゾイソキサゾールである場合には、「製造方法D」で合成することができる。

「製造方法D」

スキームD





式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、(III)はスキームA-1で示される構造式を表す。Qは、前記で定義される $(Z)_n$  ( $n=0, 1, 2$ あるいは3個のZを表す)によって任意に置換されていてもよいY環 $[(Z)_n\text{-Y}]$ を示し、構造式(VI)中のQはアリール基、ヘテロアリール基をあらわす。

工程1は、J. S. Baum et. al., J. Org. Chem., 52, 2983 (1987)で記載される方法に準じてQを含有するベンゾイソオキサゾール環を合成する工程である。

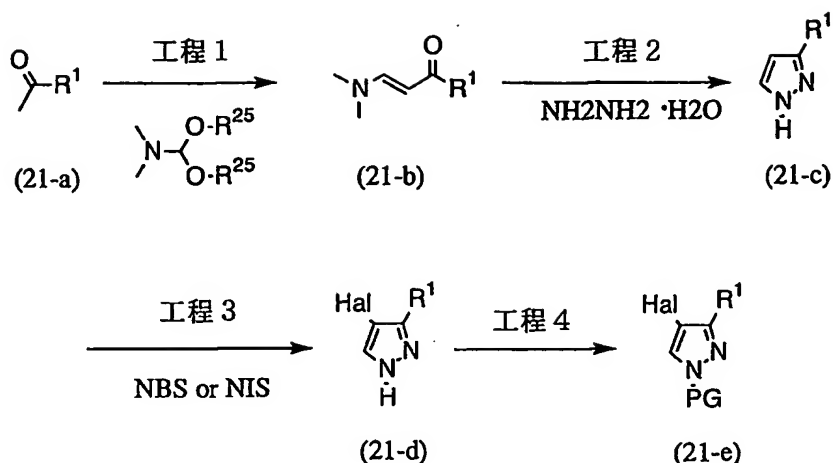
(20-a)と(VI)をt-ブタノール、メタノールなどのアルコールあるいはアルコールとテトラヒドロフラン混合液中に氷冷下から40℃でカリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシドあるいは水酸化カリウムなどの塩基の存在下で反応させることで(20-b)を得ることができる。工程2、工程3は、それぞれスキームA-1で示される工程3、工程4と同様の反応を示す。

製造方法A、B、CおよびDで使用する3位あるいは5位が $\text{R}^1$ あるいは $\text{R}^3$ で置換されたピラゾール誘導体(III)は「製造方法E」で合成することができる。

#### 「製造方法E」

ピラゾールの3位に置換されていてもよいアリール基、あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基をもち、1位に保護基をもち4位がハロゲン原子で置換されたピラゾールはスキームE-1で合成することができる。

#### スキームE-1



式中、 $R^1$ は、置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 $R^{25}$ は、低級アルキル基をあらわす。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、Halは臭素、あるいはヨウ素のハロゲン原子を表す。

工程1は、(21-a)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、あるいは、N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールとを80℃から還流温度まで加熱し反応させる工程を示し、(21-b)を得ることができる。

工程2は、ヒドラジーン水和物と(21-b)とを反応させピラゾール環を構築する工程を示す。(a)エタノール中でヒドラジーン水和物と加熱還流するか、あるいは(b)メタノール、エタノールなどの溶媒中で少量の酢酸を加え氷冷下から室温で攪拌することにより、(21-c)が得られる。

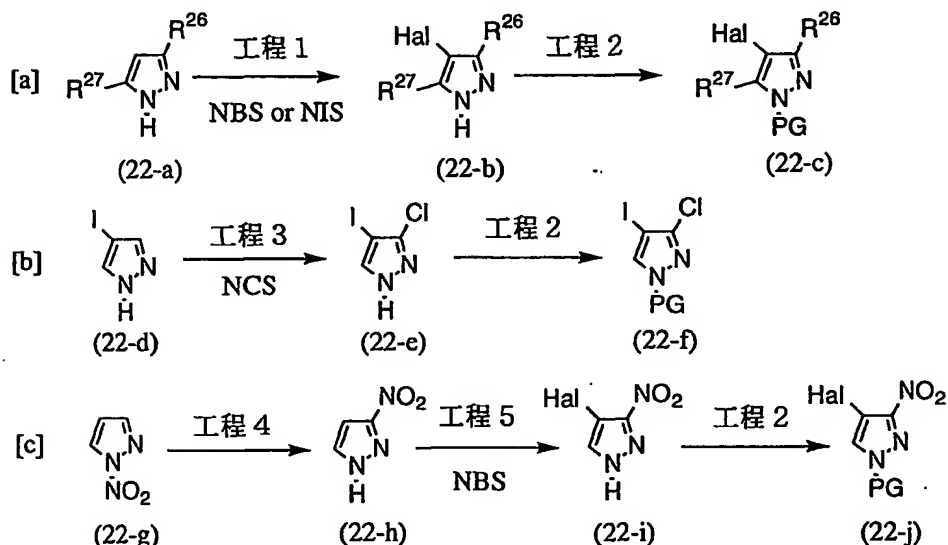
工程3は、ピラゾール4位のハロゲン化の工程で、(21-c)をN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N-ブロモスクシンイミドあるいはN-ヨードスクシンイミドを加え0℃から100℃で反応させることで、(21-d)が得られる。

工程4はピラゾールに保護基を導入する工程で、保護基の種類により一般に知られた適切な条件で行うことができる。例えば、トリチル基の場合には、トリエチルアミンなどの塩基の存在下N,N-ジメチルホルムアミドなどを溶媒として、室温から100℃で反応させ(21-e)を得ることができる。テトラヒドロピラニル基の導入の場合には、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、p-トルエンスルホン酸

などの酸触媒をテトラヒドロフランなどの溶媒中で室温から 50℃で反応させることにより (21-e) を得ることができる。保護基導入により生成した位置異性体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製や再結晶により分離可能である。(21-c) のハロゲン化と保護基の導入の工程は前後してもよく、(21-c) を工程 4 の方法で保護基を導入し、次に工程 3 の方法でハロゲン化を行い (21-e) を得ることもできる。

ピラゾールの 3 位がアリール基、ヘテロアリール基以外の各種置換基であり、1 位に保護基をもち 4 位がハロゲン原子で置換されたピラゾールはスキーム E-2 あるいはスキーム E-3 で合成することができる。

スキーム E-2



式中、 $\text{R}^{26}$  および  $\text{R}^{27}$  は、分枝していてもよい低級アルキル基を表す。PG はトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわし、Hal は臭素、あるいはヨウ素のハロゲン原子を表す。

上記スキームはピラゾール 1 位に保護基をもち 4 位がハロゲン原子で置換され、3 位に [a] アルキル基、[b] ハロゲン原子、[c] ニトロ基をもつピラゾール誘導体の合成方法を示す。

[a] の工程 1 はピラゾール 4 位のハロゲン化、工程 2 は保護基の導入の工程で、それぞれスキーム E-1 の工程 3、工程 4 と同様の反応により (22-c) が得ら

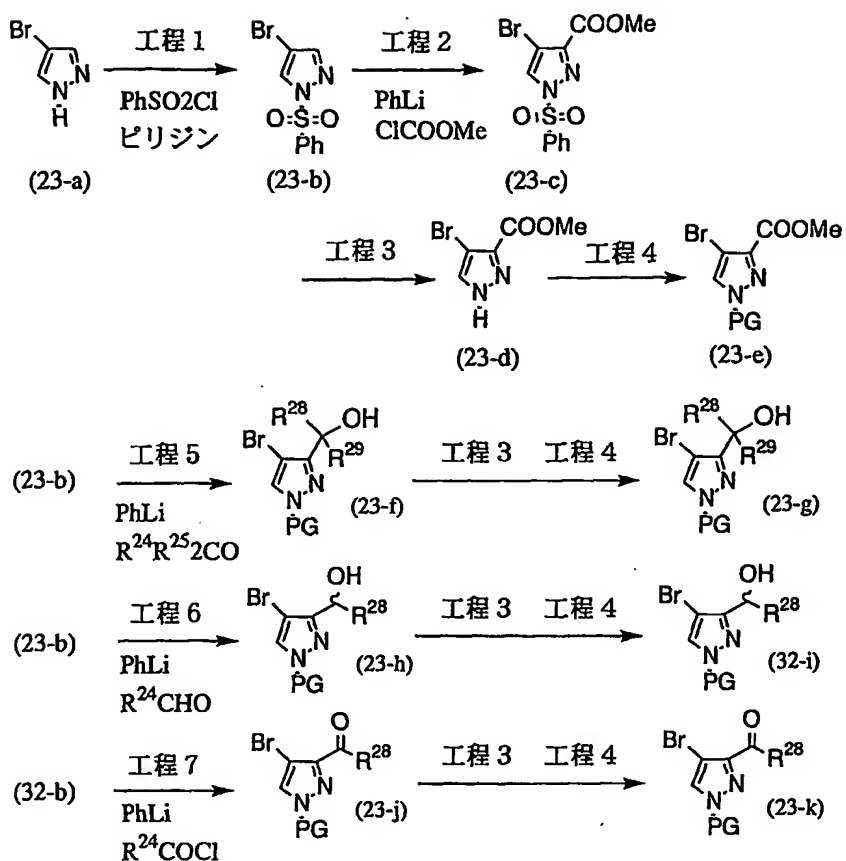
れる。以下、ピラゾール3位の置換基の種類にかかわらず保護基導入の方法は、工程2と同様にして行うことができる。

[b]の工程3は、ピラゾール3位にクロロ化する工程で、(22-d)を*N*、*N*-ジメチルホルムアミド中、*N*-クロロスクシンイミドと60℃から80℃で加熱することにより、(22-e)が得られ、これに保護基を導入し、(22-f)を得ることができる。

[c]の工程4は、ピラゾールの3位をニトロ化する工程で、Janssen et. al., J. Org. Chem., 36, 3081 (1971)に記載されている方法に従い行われる。すなわち、市販の化合物(22-g)をアニソール中140℃から150℃で加熱することにより、ニトロ基が転位した化合物(22-h)を得ることができる。工程5は、ピラゾール4位のハロゲン化の工程で工程1と同様にして行うことができる。工程2により保護基を導入し、(22-j)を得ることができる。

ピラゾールの3位がカルボン酸エステルおよびその誘導体であり、1位に保護基をもち4位がハロゲン原子で置換されたピラゾールはスキームE-3で合成することができる。

スキームE-3



式中、 $R^{28}$ および $R^{29}$ は、低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基などで置換されていてもよいアリール基あるいは置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラニル基などの保護基をあらわす。

(23-e) は M. D. Erion and M. Rydzewsk, *Nucleosides & Nucleotides*, 16, 315-337 (1997) に記載の方法に準じて合成することができる。

工程 1 は、(23-a) のピラゾール 1 位をベンゼンスルホニル基により保護する工程で、塩基の存在下、ベンゼンスルホニルクロリドと加熱することで (23-b) が得られる。

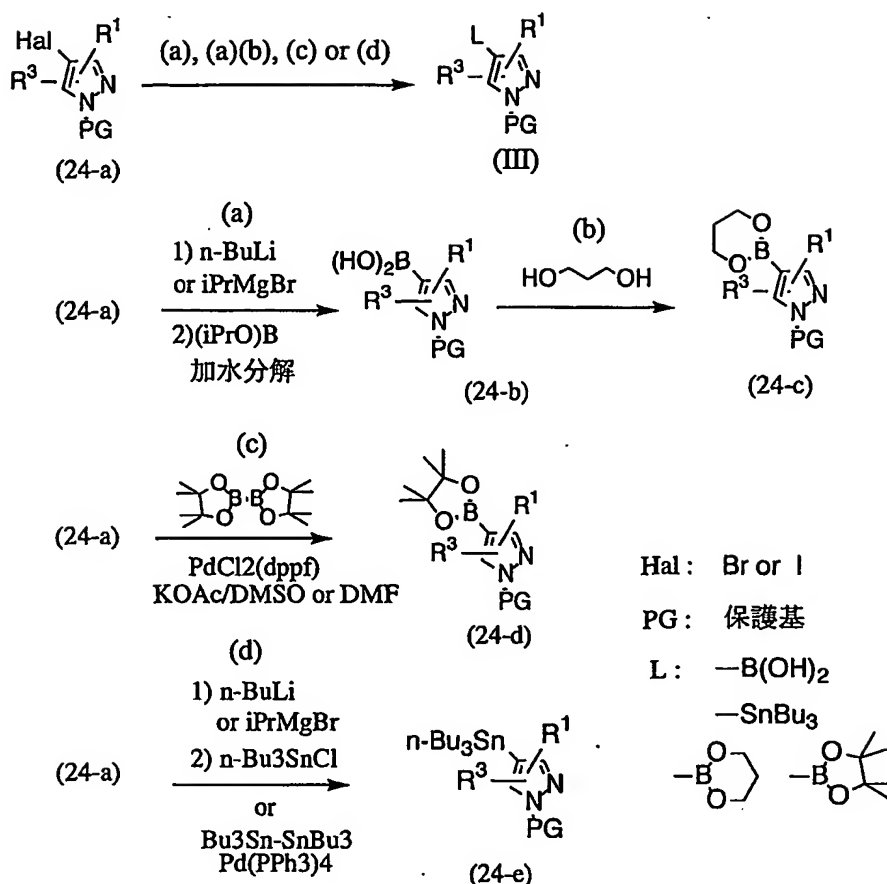
工程 2 は、(23-b) を無水エーテル中  $-70^\circ\text{C}$  から  $0^\circ\text{C}$  でフェニルリチウムあるいは、*t*-ブチルリチウムによりピラゾール 5 位をリチオ化した後、 $-70^\circ\text{C}$  から  $0^\circ\text{C}$  でクロロ炭酸メチルと反応させ、メトキシカルボニル基を導入する反応で、(23-c) を得ることができる。

工程3はベンゼンスルホニル基の脱保護の反応で、アルカリあるいは含水溶媒と加熱することで(23-d)が得られる。工程4で適切な保護基を導入し(23-e)を得ることができる。

工程5、工程6、工程7は、それぞれ(23-b)をリチオ化した後、(a) ケトン $R^{24}R^{25}CO$ 、(b) アルデヒド $R^{24}CHO$ 、(c) 酸クロリド $R^{24}COCl$ と反応させる工程を示す。それぞれの生成物(23-f)、(23-h)、(23-j)に対して、工程3、工程4と同様の条件により保護基の変換を行い、続いて[d]の場合と同様に工程8(脱保護)と工程2(保護基導入)により、(23-g)、(23-i)、(23-k)が得られる。

製造方法A、B、CあるいはDで使用されるピラゾール誘導体(III)は、スキームE-1、スキームE-2およびスキーム-3により合成される4位がハロゲン原子で置換されたピラゾールからスキームE-4で合成することができる。

スキームE-4



式中、各記号は、前記定義と同じ基を示す。PGはトリチル基、テトラヒドロピラン基などの保護基をあらわし、Halは臭素あるいはヨウ素原子を表す。Lはトリアルキルスズ、ホウ酸、環状あるいは非環状のボロン酸エステルを表わす。]

ピラゾールの3位がハロゲン原子で置換された一般式(24-a)で示される化合物は、一般式(III)で示されるボロン酸、ボロン酸エステル、あるいは、トリアルキルスズ誘導体に変換することができる。それぞれ、ボロン酸は方法(a)、ボロン酸エステルは方法(a)と(b)、あるいは方法(c)、トリアルキルスズは方法(d)によって合成することができる。

方法(a)は、(24-a)をn-ブチルリチウムあるいはイソプロピルマグネシウムブロミドで処理した後、トリイソプロピルホウ酸エステルと反応させ、続いて水、あるいは塩化アンモニウム水でエステルを加水分解してボロン酸(24-b)を得る方法である。

方法 (b) は、ボロン酸 (24-b) をジクロロメタンあるいはジエチルエーテルなどの溶媒中 1, 3-プロパンジオールと反応させることでボロン酸エステル (24-c) を合成する方法である。

方法 (c) は、(24-a) から直接ボロン酸エステル (24-f) を合成する方法で、Miyaura et al., J. Org. Chem., 60, 7508-7510 (1995) 記載の方法に準じて行うことができる。すなわち、(24-a)、ビス(ピナコレート)ジボロン、酢酸カリウムなどの弱塩基、およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) などのパラジウム触媒を *N*, *N*-ジメチルホルムアミドあるいは、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で加熱することにより (24-d) が得られる。

方法 (d) は、トリ-*n*-ブチルスズ誘導体 (24-e) を合成する方法で、(24-a) を  $-70^\circ\text{C}$  から室温で *n*-ブチルリチウムあるいはイソプロピルマグネシウムブロミドで処理した後、塩化トリ-*n*-ブチルスズと反応させることで得ることができる。あるいは、(24-a) をテトラキス(トリフェニルファスフィン)パラジウムを触媒として、トルエンあるいはキシレンを溶媒として、ビス(トリ-*n*-ブチルスズ)と  $60^\circ\text{C}$  から  $140^\circ\text{C}$  で加熱することによっても得ることができる。

以上の反応終了後、所望により通常の方法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人 1 日当たり  $100\mu\text{g}$  ~  $10\text{g}$  であり 1~数回に分けて投与する。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる添加剤を配合して常法により



製剤化される。

これらの添加剤としては例えば、糖（乳糖、グルコース、ショ糖など）、糖アルコール（マンニトール、エリスリトールなど）、ケイ酸（無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム）動植物油（大豆油、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）が挙げられる。必要に応じて、低級アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）や精製水を添加し、pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

本発明によると、より優れたSTAT6活性化阻害作用を有する化合物及びその医薬組成物の提供が可能である。顕著な効果を示す薬理実験例を以下に示す。

#### 実験例

以下の実験に従って、本件化合物のSTAT6活性化阻害作用の評価を行った。

##### 1) STAT6 レポーター遺伝子の構築

ヒト免疫グロブリン germline  $\epsilon$  遺伝子プロモーター上のSTAT6結合領域を3個つないだ配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を混合し、熱変性、アニール後、5'および3'末端を制限酵素 Kpn I(宝酒造 Code No. 1068A)および Xba I(宝

酒造 Code No. 1093A)でそれぞれ切断し、pUG-BGH-PLAP ベクター(Molecular Pharmacology, 49: 860-873 1996 に記載)の Kpn I/Xba I 部位にクローニングした。また、基本転写因子を誘導するためにヘルペスウイルスの TK promoter 領域を pUG-BGH-PLAP ベクターの Xba I/Hind III(宝酒造 Code No. 1060A)部位にクローニングした。次に安定発現細胞株をとるためにこのベクターの Sal I(宝酒造, Code No. 1080A)部位にネオマイシ耐性遺伝子 PGK-neo expression cassette を組み込んだ。TK promoter および PGK-neo expression cassette のクローニングは Molecular Pharmacology, 49: 860-873 1996 に従って行った。

(配列番号 1)

5'-AGCGGTAGCTCGACTTCCCAAGAACAGAATCGACTTCCCAAGAACAGAAT  
CGACTTCCCAAGAACAGAATCTAGAGCT-3'

下線部はそれぞれ Kpn I 認識部位と Xba I 認識部位である。

## 2) STAT6 発現ベクターの構築

STAT6 遺伝子の開始コドンを含む配列番号 2 のオリゴヌクレオチドとストップコドンを含む配列番号 3 のオリゴヌクレオチドを使用し、ヒト末梢血細胞より RNeasy Mini kit (OIA GEN, Code No. 74104) を用いて Total RNA を調製した。次に、Takara RNA LA PCR kit (宝酒造, Code No. RR012A) にて逆転写反応を行い cDNA を調製し、配列番号 2 および 3 のプライマーを用いて PCR 反応を行い、STAT6 遺伝子の増幅を行った。

(配列番号 2)

5'-CGGAATTCATGTCTCTGTGGGGTCTGGTCTCCA-3'

下線部は EcoR I 認識部位である。

(配列番号 3)

5'-CCGCTCGAGTCACCAACTGGGGTTGGCCCTTAGG-3'

下線部は Xho I 認識部位である。

PCR 産物を EcoR I(宝酒造, Code No. 1040A)および Xho I(宝酒造, 1094A)で消化し、次いで消化したフラグメントをアガロースゲル上で単離した。単離したフラグメントを pcDNA3.1(+) (invitrogen, Code No. U790-20)ベクターの EcoR I/Xho I 消化由来の

ベクターフラグメントに組み込んだ。

### 3) 遺伝子導入および安定発現細胞株の作製

ヒト胎児腎臓由来 293 細胞 (American Type Culture Collection )  $3.0 \times 10^5$  個を、Falcon 組織培養用 6 ウェルプレート (Becton Dickinson, Code No. 35-3046) にまき、一晚培養した。作製した STAT6 レポーター遺伝子 1.5ug、STAT6 遺伝子 1.5ug とリポフェクトアミン (GIBCO BRL, Code No. 18324-012) 20ul を OPTI-MEM 培地 (GIBCO BRL, Code No. 31985-070) 0.3ml 中で混合し、室温で 20 分静置した。その後 OPTI-MEM 培地 1.2ml をさらに加えて、牛胎児血清を含まない OPTI-MEM 培地で洗浄した細胞に添加し、2 時間培養した。牛胎児血清を含む培地 1.5ml を添加してさらに 19 時間培養した。培地交換を行い Geneticin (SIGMA, Code No. G-5013) を 1mg/ml になるようにして添加して培養を継続、薬剤耐性細胞を選択した。得られた薬剤耐性細胞を Geneticin 1mg/ml を含む培地に浮遊させ、0.5 個/ウェルとなるように 96 ウェルマイクロプレート (Becton Dickinson, Code No. 35-3072) にまいてクローニングをおこない、IL-4 に応答してアルカリフォスファターゼを発現するクローンを取得した。

### 4) STAT6 活性化阻害試験

STAT6 遺伝子および STAT6 レポーター遺伝子を安定に発現し、IL-4 に応答してアルカリフォスファターゼを発現する細胞を 5000 個/ $180 \mu\text{l}$ /ウェルとなるように、96 ウェルマイクロプレート (Becton Dickinson, Code No. 35-3072) にまき、一晚培養した。翌日、1.0 mM の本願化合物 (ジメチルスルホキシドに溶解し培地で希釈してジメチルスルホキシド濃度が 0.1% 以下になるようにして使用) およびヒト組み替え型 IL-4 1ng/ml (CALBIOCHEM, Code No. 407635) を添加して 200  $\mu\text{l}$ /ウェルとし、16 時間培養後、上清を回収し、回収液を 65 度で 10 分間処理した。次に、蛍光測定用ブラックプレート (大日本製薬、Code No. TS-1001) の各ウェルに炭酸バッファー (16mM  $\text{NaHCO}_3$ , 12mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0.8mM  $\text{MgSO}_4$ ) 100ul をいれ、熱処理した培養上清を 10ul 添加した。さらに、各ウェルにルミステイン (株式会社ゲノムサイエンス研究所、Code No. R02-ES) を 50ul 添加し、室温で 1 時間静置した。尚、アルカリフォスファターゼ活性は MicroLumat ((EG&G BERTHOLD)で

測定した。

本願化合物の非存在下に IL-4 刺激で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性を 100%とした場合の本願化合物の抑制率(%)を以下の式で算出し、IL-4 で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性の 5.0 %抑制の本願化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

$$\text{抑制率(\%)} = (E - B) / (C - B) \times 100$$

E: 本願化合物の存在下に IL-4 刺激で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性

C: 本願化合物の非存在下に IL-4 刺激で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性

B: 本願化合物の非存在下、無刺激時に誘導されるアルカリフォスファターゼ活性

表 1 及び表 2 に、IL-4 で誘導されるアルカリフォスファターゼ活性の 50 %抑制の本願化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を示した。

表 1

実施例番号	阻害活性 I C <sub>50</sub>	実施例番号	阻害活性 I C <sub>50</sub>
7 0	++	5 8 3	+++
7 1	++	5 8 4	+++
7 7	+++	6 0 5	+++
7 8	+++	5 8 9	+++
8 7	+++	5 9 2	+++
9 2	+++	5 9 6	+++
1 0 1	++	5 9 8	+++
1 0 2	++	6 0 1	+++
1 0 8	+++	6 2 2	+++
1 0 9	+++	6 2 3	+++
1 1 5	+++	6 2 6	+++
1 2 0	+++	6 2 8	+++
1 4 8	+++	6 2 9	+++
2 0 3	++	6 3 2	++
2 1 2	+++	6 4 4	+++
2 2 4	+++	6 4 8	++
2 2 7	++	6 5 2	+++
2 3 0	+++	6 5 5	++
2 3 9	+++	6 6 1	+++
2 5 4	++	6 6 3	+++
2 6 1	+	6 6 9	+++
2 6 5	++	6 7 0	++
2 8 7	++	6 7 2	+++

534	+++	674	+++
539	+++	676	++
549	+++	678	+++
555	+++	680	+++
556	+++	681	+++
561	+++	688	+++
562	+++	689	+++
557	+++	697	++
576	+++	698	++
580	+++	699	++

上記表の阻害活性 ( $IC_{50}$  値) の記号は、

+++ :  $IC_{50}$  値が 10 nM 未満、

++ :  $IC_{50}$  値が 10 nM 以上 100 nM 未満、

+ :  $IC_{50}$  値が 100 nM 以上 1  $\mu$ M 未満であることを示す。

表 2

実施例番号	阻害活性 $IC_{50}$	実施例番号	阻害活性 $IC_{50}$
700	++	903	+++
701	++	904	+
705	++	905	+
706	+++	906	+
707	++	907	++
712	+++	908	+++
725	+++	909	++
727	+++	910	+++
728	+++	911	+++
729	+++	913	+++
845	+++	914	+++
850	+	921	+++
855	+++	923	+++
856	+	936	+++
866	++	934	+++
869	++	946	+++
872	++	951	++
873	+	952	+++
876	++	955	+++
880	++	957	++
883	+++	963	+++
896	+++	964	+++

887	++	967	+++
889	++	971	+
890	+++	976	+++
892	++	978	+++
895	+++	993	++
894	+++	1000	+++
897	+++	1002	++
899	+++	1007	++
900	++	1032	++
901	+	1034	++
902	+++	1070	++

上記表の阻害活性（ $IC_{50}$  値）の記号は、

+++： $IC_{50}$  値が10 nM未満、

++： $IC_{50}$  値が10 nM以上100 nM未満、

＋： $IC_{50}$  値が100 nM以上1  $\mu$ M未満であることを示す。

表1及び表2に示すように、本件化合物のアルカリフォスファターゼ50%抑制の濃度（ $IC_{50}$ ）は、極めて低かった。

本件化合物は、極めて優れたIL-4のシグナル伝達阻害作用、及びSTAT6活性化阻害作用を有することは、明らかである。

## 実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

尚、製造例および実施例中に記載される使用したシリカゲルは、特に記載がない場合には、メルク社製シリカゲル60（340-400 mesh）を示す。NHシリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製 プロピルアミンコーティングシリカゲル（200-300 mesh）、NAMシリカゲルはナム研究所社製 極性溶媒対応シリカゲル（NAM200Hシリカゲル）を示す。

### 〔製造例〕

#### 製造例1

#### 3-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール

4'-フルオロアセトフェノン 25 g と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 24 g を 6 時間加熱還流した後、濃縮乾固し赤褐色の固体 34.3 g を得た。これをエタノール 150 mL に溶かし、ヒドラジン 1 水和物 9.9 mL を加え 70℃ で 2 時間加熱した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチルとヘキサンから再結晶して淡黄色の結晶 24.5 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.70-7.76(m, 2H)

#### 製造例 2

##### 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1*H*-ピラゾール

製造例 1 と同様にして、4-(メチルチオ)アセトフェノン 10 g から標題化合物 8.5 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.52 (s, 3H), 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.30 (dt, J=8.8, 2Hz, 2H), 7.61(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68(brd, J=8.4Hz, 2H)

#### 製造例 3

##### 3-(4-メトキシフェニル)-1*H*-ピラゾール

4'-メトキシアセトフェノン 24.6 g と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 43.5 mL を 24 時間加熱還流した後、濃縮乾固し酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して淡黄色の固体 12.9 g を得た。これをメタノール 130 mL に溶解し、氷冷下酢酸 5.4 mL とヒドラジン 1 水和物 4.6 mL を加え室温で一晩攪拌した。メタノールを留去後、炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、これを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 8.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.75(s, 3H), 6.58(s, 1H), 6.94(d, J=8.6Hz, 2H), 7.65-7.77(m, 3H)

#### 製造例 4

##### 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4' - クロロアセトフェノン 26.2 g から標題化合物 22.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 6.72(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H), 7.70-7.88(m, 3H)

#### 製造例 5

##### 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、3', 4' - ジメトキシアセトフェノン 24 g から標題化合物 17.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 3.73(s, 3H), 3.77(s, 3H), 6.60(s, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H),  
7.35(s, 1H), 7.62(s, 1H)

#### 製造例 6

##### 4 - (1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリル

製造例 3 と同様の方法で、4 - アセチルベンゾニトリル 10 g から標題化合物 8.5 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 6.71(d, J=2.4Hz, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68-7.72(m, 2H), 7.89-7.93(m, 2H)

#### 製造例 7

##### 3 - (1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリル

製造例 3 と同様にして、3 - アセチルベンゾニトリル 5.1 g から標題化合物 3.8 g (無色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 6.67(s, 1H), 7.48-7.55(m, 1H), 7.60(d, J=8.6Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 8.04(d, J=8.6Hz, 1H),  
8.09 (s, 1H)



## 製造例 8

4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)ピラゾール 24 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 150 mL に溶解し、*N*-プロモスクシンイミド 28 g を少量ずつ加えた後、2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 1 時間攪拌し、生成した個体をろ過し集めた。酢酸エチルに溶解し硫酸マグネシウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化し、無色結晶 33.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10-7.17(m, 2H), 7.62(d, J=2.4Hz, 1H), 7.73-7.79(m, 2H)

## 製造例 9

4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1H-ピラゾール 8.5 g から標題化合物 8.9 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 7.33(dt, J=8.4, 2.4Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.70(dt, J=8.4, 2.4Hz, 2H)

## 製造例 10

4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール 10.8 g から（反応時間は 24 時間）標題化合物 17.5 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.83(s, 3H), 6.92(d, J=8.6Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.66(d, J=8.6Hz, 2H)

## 製造例 11

4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール 22.5 g から得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 27.6 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.53(d, J=8.6Hz, 2H), 7.81(d, J=8.6Hz, 2H), 7.97(br, 1H)

製造例 1 2

4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール 17.5 g から標題化合物 16.8 g (無色結晶、再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.91(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.61(s, 1H)

製造例 1 3

4-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 8 と同様の方法で、4-(1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 4.25 g と N-ヨードスクシンイミド 6 g から標題化合物 6.82 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.73-7.77(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.96-8.00(m, 2H)

製造例 1 4

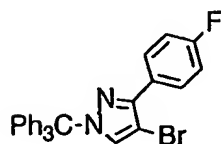
3-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 1 4 と同様にして、3-(1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 3.77 g と N-ヨードスクシンイミド 7.97 g から標題化合物 6.98 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.53-7.60(m, 1H), 7.67(d, J=8.6Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.01-8.13(m, 2H)

製造例 1 5



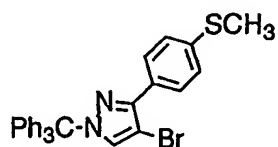
4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾール 3.6 g、トリエチルアミン 25.4 mL、トリフェニルメチルクロリド 45 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 200 mL 中 70℃ で 5 時間加熱した。酢酸エチルを加え、精製する沈殿物をろ過して除去した。濃縮後 NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ジクロロメタン/酢酸エチル）にて精製し無色結晶 46.7 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.08-7.13(m, 6H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.34-7.41(m, 9H), 7.58(s, 1H), 7.74-7.79(m, 2H)

#### 製造例 16



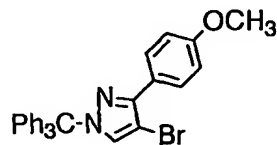
4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様にして、4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ピラゾール 7.7 g から標題化合物 13.5 g（無色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.49(s, 1H), 7.15-7.20(m, 6H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.30-7.34(m, 9H), 7.36(s, 1H) 7.81-7.85(m, 2H)

#### 製造例 17



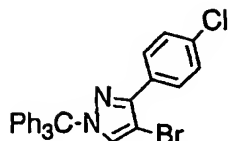
4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1*H*-ピラゾール 17.5 g から標題化合物（無色固体）17.0 g を得た。（シリカゲルクロマトグラフィー溶離液：ヘキサン/酢酸エチル）

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.81(s, 3H), 6.89-6.94(m, 2H), 7.16-7.21(m, 6H), 7.26-7.34(m, 9H), 7.35(s, 1H), 7.80-7.85(m, 2H)

#### 製造例 18



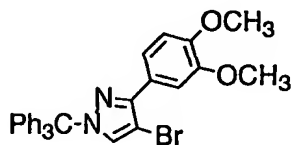
#### 4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール 27.6 g から標題化合物 36.8 g (無色結晶、再結晶溶媒：ヘキサン/酢酸エチル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.15-7.20(m, 6H), 7.30-7.36(m, 11H), 7.38(s, 1H), 7.81-7.86(m, 2H)

#### 製造例 19



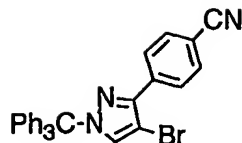
#### 4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール 16.8 g から標題化合物 15.0 g (無色固体) を得た。(シリカゲルクロマトグラフィー溶離液：ジクロロメタン/酢酸エチル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.88(s, 6H), 6.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16-7.22(m, 6H), 7.30-7.35(m, 9H), 7.36 (s, 1H), 7.45(d, J=2.0Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H)

## 製造例 20

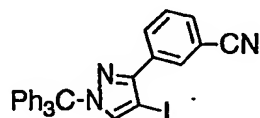
4-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 15 と同様の方法で、4-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 6.8 g から標題化合物 10 g を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.20(m, 6H), 7.28-7.36(m, 9H), 7.46(s, 1H), 7.64-7.68(m, 2H), 7.99-8.03(m, 2H)

## 製造例 21

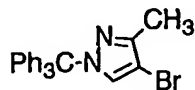
3-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

製造例 15 と同様の方法で、3-(4-ヨード-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 6.98 g から標題化合物 7.98 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

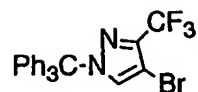
δ: 7.07-7.12(m, 6H), 7.33-7.41(m, 9H), 7.56 (s, 1H), 7.66(dt, J=8.0, 0.6Hz, 1H), 7.86(dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.03(dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.08(dt, J=1.6, 0.6Hz, 1H)

## 製造例 22

4-ブロモ-3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾール 15.3 g から標題化合物 31.9 g (無色結晶、再結晶溶媒: 酢酸エチル) を得た。

## 製造例 2 3

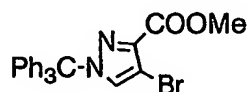
4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 11.6 g から標題化合物 20.9 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.09(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.38(s, 1H)

## 製造例 2 4

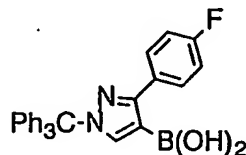
メチル 4-ブロモ-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

M. D. Erion, R. M. Rydzewski Nucleoside & Nucleotide, 16, 315 (1997) に記載の方法で合成した 4-ブロモ-1H-3-ピラゾールカルボキシレート 4.5 g から、製造例 1 5 と同様の方法で、標題化合物 5.29 g (無色結晶、再結晶溶媒: ジクロロメタン/ヘキサン) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.88(s, 3H), 7.09-7.14(m, 6H), 7.29-7.36(m, 9H), 7.38(s, 1H)

## 製造例 2 5

3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

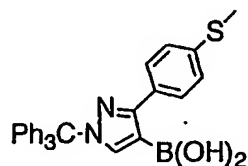
4-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 47.5 g を無水テトラヒドロフラン 400 mL に溶かし、-70℃で 1.6 Mn-

ブチルリチウムのヘキサン溶液 40.7 mL を滴下した。30 分攪拌後、ホウ酸トリイソプロピル 17.2 mL を滴下し、 $-70^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、 $-40^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。 $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液 50 mL を加え 30 分攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去して得られた油状物にトルエンを加えると無色の結晶が生成した。これをろ過して集め、標題化合物 31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 6.70-6.77(m, 2H), 7.05-7.11(m, 6H), 7.15(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.36(m, 9H), 7.41(s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H)

## 製造例 26



### 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール 10 g から標題化合物 8.5 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 2.31(s, 3H), 6.88(dt,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05-7.11(m, 6H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.27-7.36(m, 9H), 7.43(s, 1H), 7.72(dt,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 2H)

## 製造例 27



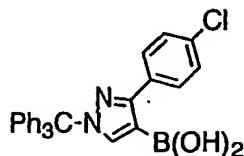
### 3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール 17 g から標題化合物 4.8 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.72(s, 3H), 6.87(d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.06-7.40(m, 17H), 7.66(d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.68(s, 1H)

製造例 28



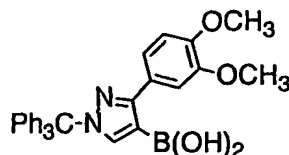
3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-クロロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール 24.9 g から標題化合物 24.2 g (アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 6.99(d, *J*=8.6Hz, 2H), 7.06-7.12(m, 6H), 7.26-7.40(m, 10H), 7.43(s, 1H), 7.74(d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.78(d, *J*=8.6Hz, 2H)

製造例 29



3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

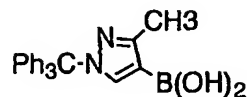
製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール 15 g から標題化合物 9.5 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



$\delta$ : 3.71(s, 3H), 3.72(s, 3H), 6.89(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.40(m, 18H), 7.51(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68(s, 1H)

### 製造例 3 0



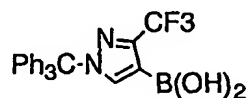
#### 3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

4-ブロモ-3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール 13.6 g から製造例 25 と同様に反応させた後、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、水から結晶化させ標題化合物 12.5 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )

$\delta$ : 2.22(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 3H), 6.99-7.05(m, 6H), 7.28-7.37(m, 9H), 7.60(s, 1H), 7.71(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 8.25(s, 1H)

### 製造例 3 1



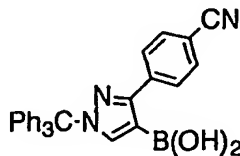
#### 3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様に、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 23 化合物) 13.7 g から標題化合物 11.4 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.68(s, 1H), 7.10(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.72(s, 1H), 7.87(s, 1H)

### 製造例 3 2



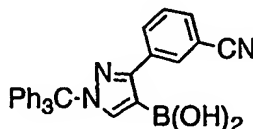
3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

4-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 6 g のテトラヒドロフラン溶液に 0.75 M イソプロピルマグネシウムブロミド 17.2 mL を -40℃ で滴下し、30 分攪拌した。続いて、-40℃ でホウ酸トリイソプロピル 3.3 mL を滴下し、-10℃ で 2 時間攪拌した。室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム溶液 20 mL を加え 30 分攪拌した。酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。トルエン/ヘキサン (2:1) から結晶化し、標題化合物 3.45 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.05-7.11(m, 6H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.29-7.38(m, 11H), 7.43(s, 1H), 7.94(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H)

## 製造例 3 3

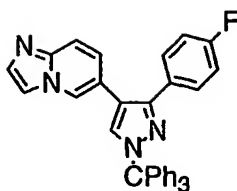
3-(3-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 3 2 と同様にして、3-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル 2.0 g から標題化合物 0.78 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.05-7.12(m, 6H), 7.28-7.41(m, 10H), 7.53(t, J=7.8Hz, 1H), 7.73(dt, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.97(br, 1H), 8.01(dt, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H)

## 製造例 3 4



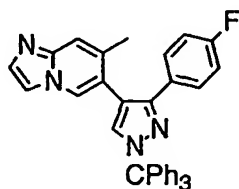
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 2.2 g、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）6 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 647 mg をエタノール 30 mL、トルエン 30 mL および 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 17 mL 混合液中で窒素気流下 80℃ で 2 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。ろ過後、有機溶媒を減圧留去し、残渣をジクロロメタンに溶かして NH シリカゲル（ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。得られた固体を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物 4.65 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.93-7.00(m, 2H), 7.02(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.21-7.28(m, 6H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.49(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.53(dt, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.66(d, J=1.6Hz, 1H), 8.01(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 35



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

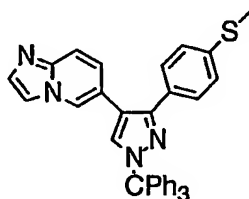
製造例 34 と同様にして、6-ブロモ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

ン 1. 2 g、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物）3.06 g から、標題化合物 1.85 g（無色結晶、再結晶溶媒：酢酸エチル／ジエチルエーテル）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02(s, 3H), 6.86-6.92(m, 2H), 7.22-7.29(m, 6H), 7.28(s, 1H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.46(d, J=0.8, 1H), 7.47(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.57(d, J=1.6Hz, 1H), 8.00(s, 1H)

### 製造例 36



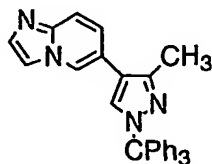
6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-プロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン 1.5 g と 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 26 化合物）4 g から標題化合物 4 g をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.46(s, 3H), 7.05(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.15(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.22-7.28(m, 6H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.39(s, 1H), 7.43(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.49(dd, J=1.2, 0.8Hz, 1H), 7.53(dt, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.60(d, J=1.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 37



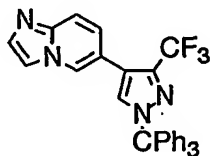
6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例34と同様の方法で、6-プロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン1.9gと3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例30化合物）4.4gから2.94gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.33(s, 3H), 7.09-7.14(m, 6H), 7.26(dd, *J*=9.1, 1.8Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 9H), 7.51(d, *J*=9.1Hz, 1H), 7.49-7.54(m, 1H), 7.59(br, 1H), 7.89(brs, 1H), 8.61(brs, 1H)

製造例38



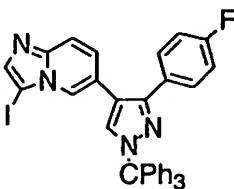
6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例34と同様の反応により6-プロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン88mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例31化合物）245mgから標題化合物226mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.46(d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.61(dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.64(d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.16(dd, *J*=1.6, 0.8Hz, 1H)

製造例39



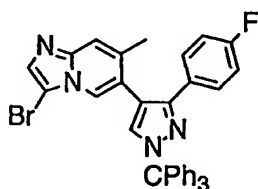
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例34で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン5gを*N,N*-ジメチルホルムアミド50mLに溶かし、*N*-ヨードスクシンイミド2.3gを室温で少しずつ加え1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌後、酢酸エチルで抽出し水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をNHシリカゲルのカラムに通し精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物6gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.02(m, 2H), 7.08(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.50(dt, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.97(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

製造例40



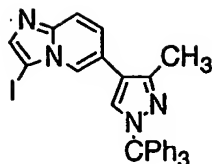
3-ブロモ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例39と同様にして、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例35化合物)1.5gと*N*-ブロモスクシンイミド0.57gから標題化合物1.4gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02(s, 3H), 6.87-6.93(m, 2H), 7.23-7.29(m, 6H), 7.32(s, 1H), 7.33-7.37(m, 9H), 7.38-7.43(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.96(s, 1H)

## 製造例 4 1



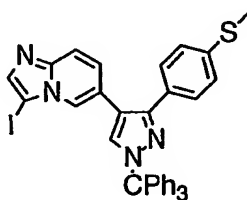
3-ヨード-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ  
[1, 2-a]ピリジン

製造例 3 9と同様にして、6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例 3 7化合物) 2.84 gとN-ヨードスクシンイミド 1.54 gから標題化合物 3.03 gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.46(s, 3H), 7.18-7.24(m, 8H), 7.31-7.36(m, 9H), 7.45(s, 1H), 7.56(dt, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 8.10(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 製造例 4 2



3-ヨード-6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

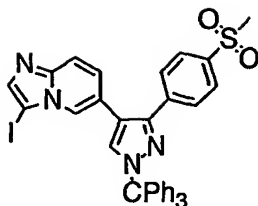
製造例 3 9と同様にして、6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例 3 6化合物) 2.3 gとN-ヨードスクシンイミド 0.99 gから標題化合物 2.7 gを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45(s, 3H), 7.10(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.17(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.24-7.30(m, 6H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.41(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.50(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H),

7.66(s, 1H), 7.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 4 3



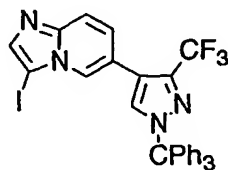
3-ヨード-6-[3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 4 2 で得られた 3-ヨード-6-[3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.7 g をテトラヒドロフラン 30 mL とメタノール 30 mL の混合溶媒に溶かし、オキソン 3.1 g を含む水溶液 20 mL を数回に分けて加えた。室温で 2 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲル（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 1.67 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.03(s, 3H), 7.07(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23-7.28(m, 6H), 7.35-7.39(m, 9H), 7.52(s, 1H), 7.54(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.70(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.85(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 4 4



3-ヨード-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 4 と同様に、製造例 3 8 で得られた 6-(3-トリフルオロメチル-1-

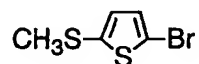


トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 222 mg、*N*-ヨードスクシンイミド 111 mg から標題化合物 251 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.50(d, J=0.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 8.16(dd, J=2.0, 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 4 5



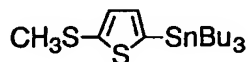
#### 2-ブロモ-5-(メチルスルファニル) チオフェン

2-(メチルスルファニル) チオフェン 3 g を *N*、*N*-ジメチルホルムアミド 20 mL に溶かし氷冷下で *N*-ブロモスクシンイミド 4.23 g を数回に分けて加えた。1 時間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルで精製 (ヘキサン/酢酸エチル) して標題化合物 4.54 g (油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 6.87(d, J=4.0Hz, 1H), 6.91(d, J=4.0Hz, 1H)

#### 製造例 4 6



#### トリブチル [5-(メチルスルファニル)-2-チエニル] スタナン

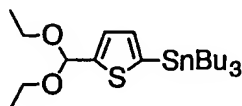
製造例 4 5 で得られた 2-ブロモ-5-(メチルスルファニル) チオフェン 4.5 g を乾燥ジエチルエーテル 50 mL に溶かし、*n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液) 14.6 mL を -70℃ で滴下した。1 時間攪拌後、塩化トリブチルスズ (IV) 6.26 mL を滴下し 30 分攪拌した。室温まで昇温して水を加えジエチルエーテルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。中性アルミナ (溶媒: ジ

エチルエーテル) で精製して、標題化合物 9. 65 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 9H), 1.06-1.12(m, 6H), 1.33(sext,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.51-1.60(m, 6H)  
2.50(s, 1H), 7.02(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.15(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 47



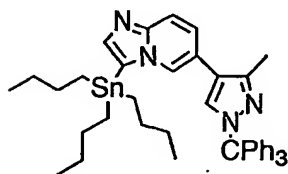
#### トリブチル [5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル] スタナン

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド ジエチルアセタール 8 g から製造例 46 と同様にして、標題化合物 17. 1 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 9H), 1.05-1.1(m, 6H), 1.25(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 1.27-1.38(m, 6H) 1.50-1.60(m, 6H), 3.54-3.72(m, 4H), 5.78(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J=3.4$ , 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 48



#### 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-3-(1,1,1-トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

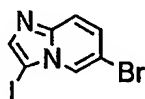
製造例 41 で得られた 3-ヨード-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 906 mg のテトラヒドロフラン溶液に  $-70^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1. 5Mヘキサン溶液) 1. 17 mL を滴下し 30 分攪拌後、塩化トリブチルスズ 0. 07 mL を加え 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモン水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、NHシリカゲルクロマト (ヘキサン

／酢酸エチル) で精製して標題化合物 500 mg を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.91(t, J=7.2Hz, 9H), 1.07-1.15 (m, 6H), 1.34(sext. J=7.2Hz, 6H), 1.53-1.65(m, 6H), 2.41(s, 3H), 7.16(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 6H), 7.30-7.37(m, 9H), 7.93 (s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.10(dd, J=1.2, 0.8Hz, 1)

#### 製造例 49



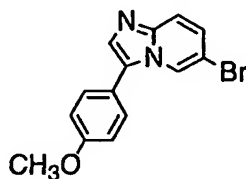
#### 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 9 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 100 mL に *N*-ヨードスクシンイミド 10.7 g を数回に分けて加え 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 1 時間攪拌後、水を加えて生成した結晶をろ過し集めた。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶し標題化合物 13.5 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.29(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.51(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 8.28(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 50



#### 6-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

4-メトキシフェニルボロン酸 1.69 g のジエチルエーテル 15 mL 懸濁液に 1,3-プロパンジオール 0.81 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。生成した水を

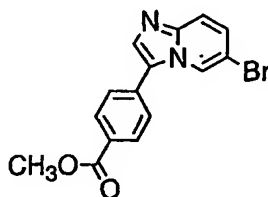
除き、有機溶媒を減圧留去し、油状物を得た。これに、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例49化合物）2.7g、リン酸カリウム3.5g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム483mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド40mLを加え、窒素雰囲気下90℃で3時間加熱攪拌した。不要物をろ過し、溶媒を留去した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物2gを油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.89(s, 3H), 7.07(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.25(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.45(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI)303(MH<sup>+</sup>)

#### 製造例51



#### 4-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸メチルエステル

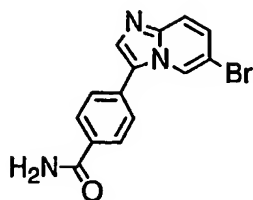
T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に従って調製した4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチルエステル2.3g、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（製造例49化合物）2.0g、リン酸カリウム2.5g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム360mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド30mLを窒素雰囲気下100℃で加熱した。不要物をろ過し、溶媒を留去した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、酢酸エチルから再結晶して標題化合物1.39g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.97(s, 3H), 7.32(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.65(dt, J=8.8, 2.0Hz,

2H), 7.79(br.s, 1H), 8.21(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 8.50(br.s, 1H)

## 製造例 5 2



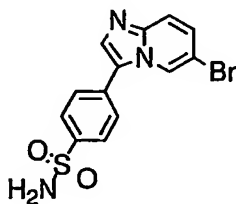
### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

製造例 5 1 と同様にして、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド 1.31 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 4 9 化合物) 1 g から標題化合物 228 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.75(br.s, 1H), 6.18(br.s, 1H), 7.31(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=9.6Hz, 1H), 7.66(d, J=8.8, 2H), 7.76(s, 1H), 7.99(d, J=8.8, 2H), 8.47(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 5 3

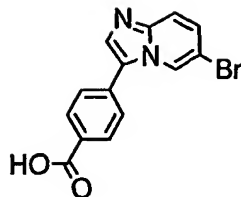


### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1-ベンゼンスルホンアミド

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 900 mg と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (製造例 4 9 化合物) 646 mg から標題化合物 187 mg を無色結晶として得た (酢酸エチル/メタノールから再結晶)

MS m/e (ESI) 352 (MH<sup>+</sup>)

## 製造例 5 4

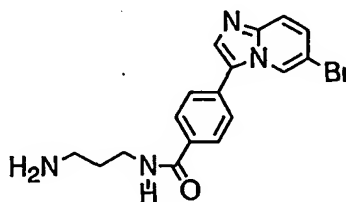
4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸

製造例 5 1 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸メチルエステル 1.39 g をテトラヒドロフラン 20 mL、メタノール 10 mL に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加え室温で 2 時間攪拌した。2 N 塩酸で中和後、水を加え析出する結晶をろ過し集め、エタノールで洗浄して標題化合物 1.21 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.83(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H)  
7.92(s, 1H), 8.07(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.76(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 5 5

N-1-(3-アミノプロピル)-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

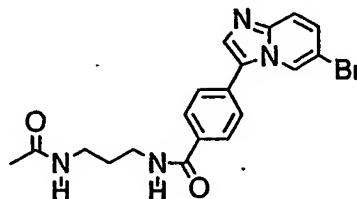
製造例 5 4 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸 500 mg、*t*-ブチル-N-(3-アミノプロピル)カルバメート 302 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 317 mg および 1-オキシベンゾトリアゾール 224 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド中室温で一晩放置した。溶媒を留去後 NH シリカゲルで精製 (酢酸エ

チル) し無色アモルファス 730 mg を得た。440 mg をトリフルオロ酢酸 15 mL に溶かし室温で 1 時間放置した。トリフルオロ酢酸を留去して炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶をろ過し集めた。エタノールから再結晶し、標題化合物 264 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.60(quint, J=6.8Hz, 2H), 2.59(t, J=6.8Hz, 2H), 3.29(br. s, 2H), 3.30-3.36(m, 2H), 7.42(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6 0.8Hz, 1H), 7.78(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.65(t, J=6.8Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 56



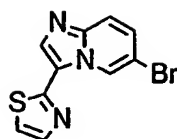
N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

製造例 55 で得られた N1-(3-アミノプロピル)-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド 50 mg のピリジン 0.5 mL 溶液中に氷冷下で無水酢酸 0.025 mL を加え 1 時間攪拌した。水を加えて析出する結晶をろ過で集め乾燥し標題化合物 38 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.64(quint, 6.8Hz, 2H), 1.80(s, 3H), 3.08(q, 6.8Hz, 2H), 3.28(q, 6.8Hz, 2H), 7.44 (dd, 9.6, 1.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.79(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.87(t, J=5.6Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.99(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.56(t, J=5.6Hz 1H), 8.71(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 57



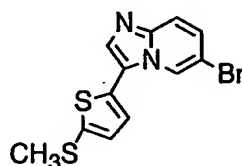
2-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール

2-(1,1,1-トリブチルスタニル)-1,3-チアゾール 4.3 g、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 49 化合物） 3.23 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 578 mg をキシレン中 110℃で 10 時間加熱した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラム（溶媒：ヘキサン-ジクロロメタン-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチルから再結晶して標題化合物 2.06 g を無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.30(d, J=3.2Hz, 1H), 7.41(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 9.91(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

製造例 58



6-ブロモ-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

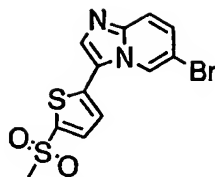
製造例 57 と同様にして、トリブチル[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]スタナン（製造例 46 化合物） 4.65 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 49 化合物） 3.10 g から標題化合物 2 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.57(s, 3H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.15(d, J=3.6Hz, 1H), 7.29(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.49(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)



## 製造例 5 9



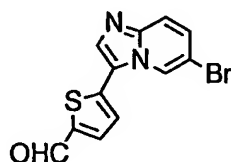
6-ブロモ-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 5 8 で得られた 6-ブロモ-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.5 g のテトラヒドロフラン 20 mL とメタノール 20 mL の混合溶液にオキシソ 5.84 g の水溶液 14 mL を加え、5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し酢酸エチルで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して標題化合物 461 mg を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.27(s, 3H), 7.33(d, J=3.6Hz, 1H), 7.38(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.81(d, J=3.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.52(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 6 0



5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チオフェンカルボキシアルデヒド

製造例 5 7 と同様にして、トリブチル[5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル]スタナン（製造例 4 7 化合物）7 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 4 9 化合物）4 g から 6-ブロモ-3-[5-(ジエトキシ

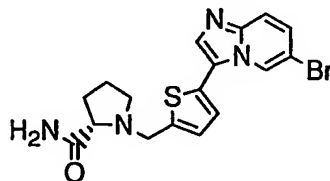
メチル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 4. 2 g を褐色油状物として得た。

6-ブロモ-3-[5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 4 g をテトラヒドロフラン 20 mL とメタノール 20 mL に溶かし、2 N 塩酸 5 mL を加えて室温で 1 時間放置した。炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 11 に調節し、ジクロロメタンで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して、標題化合物 2. 3 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.38(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.43(d, J=3.6Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.86(d, J=3.6Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 8.64(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.96(s, 1H)

#### 製造例 6 1



(2 S) - 1 - [ [ 5 - ( 6 - ブロモイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チエニル ] メチル } テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド

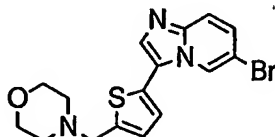
製造例 6 0 で得られた 5 - ( 6 - ブロモイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チオフェンカルボキシアリド 3 0 0 mg と L - プロリンアミド 1 2 6 mg のテトラヒドロフラン溶液に酢酸 0. 0 6 mL とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2 7 6 mg を加え窒素雰囲気下、室温で 1 2 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、酢酸エチル / メタノール / ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物 3 1 5 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.80-1.90(m, 1H), 1.94-2.05(m, 1H), 2.22-2.33(m, 1H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.20-3.34 (m,

2H), 3.86(d, J=14.0Hz, 1H), 4.12(d, J=14.0Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 7.02(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.20-7.30(br.s, 2H), 7.29(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.49(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 6 2



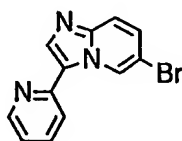
4-([5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル)モルホリン

製造例 6 1と同様にして、5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チオフェンカルボキシアルデヒド(製造例 6 0化合物) 300mgとモルホリン 90mgから標題化合物 310mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.57(br. s, 4H), 3.73-3.79(m, 6H), 7.02(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 7.28(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 8.49(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 6 3



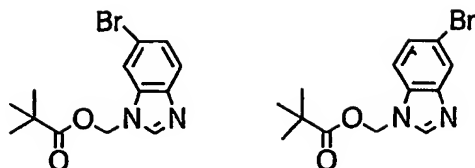
6-ブロモ-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 5 7と同様にして、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 4 9化合物) 1.29gと2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 1.77gから表題化合物 784mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19(ddd, J=4.8, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.36(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.59(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.75(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.29(1H, dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 10.16(brs, 1H)

## 製造例 6 4



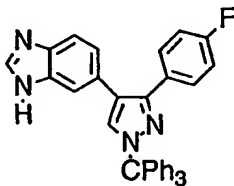
(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートと  
(5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートの  
1 : 1 の混合物

6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 0.76 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解し、クロロメチルピバレート 0.61 mL と炭酸カリウム 0.69 g を加えて窒素雰囲気下、室温で一昼夜攪拌した。水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 1.17 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.14(s, 4.5H), 1.16(s, 4.5H), 6.07(s, 1H), 6.09(s, 1H), 7.42-7.48(m, 1.5H), 7.65-7.73(m, 1H), 7.95-7.97(m, 0.5H), 8.07(s, 0.5H), 8.08(s, 0.5H)

## 製造例 6 5



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-  
1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 3 4 と同様の方法で、製造例 6 4 で得られた (6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートと (5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) メチルピバレートの 1 : 1 の混合物 0.6 g と 3

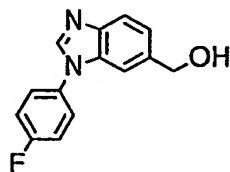
－（４－フルオロフェニル）－１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物） 1.3 g から、{ 6－[ 3－（４－フルオロフェニル）－１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリル]－１*H*－ベンゾ[*d*]イミダゾール－１－イル}メチルピバレートと{ 5－[ 3－（４－フルオロフェニル）－１－トリチル－１*H*－４－ピラゾリル]－１*H*－ベンゾ[*d*]イミダゾール－１－イル}メチルピバレートの 1 : 1 の混合物 0.88 g を無色アモルファスとして得た。このものをメタノール 10 mL に溶解し、水素化ナトリウム 84 mg を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。水を加えてジエチルエーテルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製して標題化合物 0.64 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.84-6.91 (m, 2H), 7.12-7.46 (m, 21H), 7.91-7.95 (m, 1H)

MS m/e (ESI) 521 (MH<sup>+</sup>)

#### 製造例 66



#### [ 1－（４－フルオロフェニル）－１*H*－ベンゾ[*d*]イミダゾール－６－イル ] メタノール

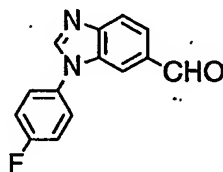
メチル 1*H*－ベンゾ[*d*]イミダゾール－６－カルボキシレート 5 g、４－フルオロフェニルボロン酸 7.9 g、酢酸銅 (I I) 7.7 g、ピリジン 4.6 mL、4 Å モレキュラーシーブス 10.5 g、ドライジクロロメタン 100 mL の混合液を室温で 24 時間攪拌した。セライトにて濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製してメチル 1－（４－フルオロフェニル）－１*H*－ベンゾ[*d*]イミダゾール－６－カルボキシレート

4. 4 gを無色結晶として得た。このものをテトラヒドロフラン 45 mLに溶解し、リチウムアルミニウムヒドライド 0.62 gを氷冷攪拌下加えて窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。氷水に反応液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 1.24 gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.45-4.65(br, 2H), 5.20-5.25(m, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43-7.52(m, 3H), 7.66-7.74(m, 3H), 8.46(d, J=1.6Hz, 1H)

#### 製造例 6 7



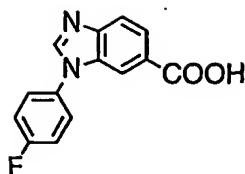
#### 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボアルデヒド

製造例 6 6 で得られた [1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル] メタノール 1.88 g と二酸化マンガン 8.1 g をアセトン 80 mL 中、室温で8時間攪拌した。セライトで濾過し、溶媒を減圧留去して標題化合物 1.62 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.48-7.54(m, 2H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.85(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10-8.13(m, 1H), 8.79(s, 1H), 10.05(s, 1H)

#### 製造例 6 8



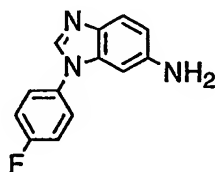
1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

製造例67で得られた1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボアルデヒド1.62gをジメチルアセトアミド33mLに溶解し、水16.5mL、亜塩素酸ナトリウム5.25g、リン酸二水素ナトリウム二水和物5.26g、2-メチル2-ブテン3.44mLを加えて室温で1時間攪拌した。水、1*N*塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物0.42gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.48-7.54(m, 2H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.84(d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.90(dd, *J*=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.05(d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.71(s, 1H)

製造例69



1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン

製造例68で得られた1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸0.38g、*t*-ブタノール15mL、トリエチルアミン0.25mLおよびジフェニルフォスフォルリアジド0.38mLを2.5時間加熱還流した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで

乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して *t*-ブチル *N*-[1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル]-カーバメート 0.17 g を得た。このものをジクロロメタン 4 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 4 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。水を加えた後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 0.11 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 5.06(br, 2H), 6.55-6.67(m, 2H), 7.33-7.47(m, 3H), 7.58-7.65(m, 2H), 8.10(s, 1H)

#### 製造例 70



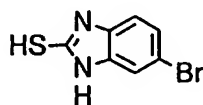
1-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 69 で得られた 1-(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン 0.11 g、ヨウ化銅(I) 94 mg、ヨウ化メチレン 0.2 mL、亜硝酸イソアミル 0.2 mL、テトラヒドロフラン 4 mL の混合液を 6 時間加熱還流した。セライトにて濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 72 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.40-7.50(m, 2H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.66-7.75(m, 2H), 7.83(s, 1H), 8.47(s, 1H)

#### 製造例 71





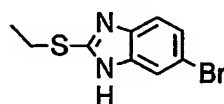
6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオール

5-ブロモ-2-ニトロアニリンを還元して得られた 4-ブロモ-1, 2-ベンゼンジアミン 6.7 g をメタノール 50 mL に溶解させて、二硫化炭素 4.4 mL を加えた後 水酸化カリウム 1.3 g をエタノール 40 mL に溶解させた溶液を徐々に加えて 3.5 時間加熱還流した。氷水、酢酸を加えて弱酸性として析出した結晶を濾過後、水で洗浄して標題化合物 7.1 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.06(d, J=9.2Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 2H)

## 製造例 7 2

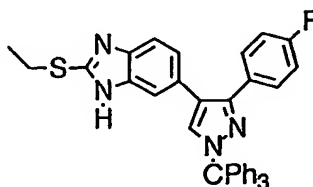
6-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 1 7 で得られた 6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-チオール 8.0 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 85 mL に溶解させて、氷冷攪拌下水素化ナトリウム 1.46 g を加えて 15 分間攪拌し、ヨウ化エチル 3.0 mL を加えて氷冷攪拌下 1 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 8.1 g を淡肌色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.33(t, J=9.0Hz, 3H), 3.25(q, J=9.0Hz, 2H), 7.20(d, J=9.2Hz, 1H), 7.34(d, J=9.2Hz, 1H), 7.59(s, 1H)

## 製造例 7 3



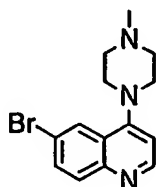
2-(エチルスルファニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

製造例 7 2 で得られた 6-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 8.1 g から製造例 6 4 と同様の方法で [6-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチルピバレートと [5-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチルピバレートの混合物 11.8 g を淡黄色固体として得た。このもの 6.9 g と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 10 g から製造例 6 5 と同様の方法により、標題化合物 7.2 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.38(t, J=9.0Hz, 3H), 3.25(q, J=9.0Hz, 2H), 6.84-6.9(m, 2H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.22-7.33(m, 16H), 7.37(s, 1H), 7.40-7.45(m, 2H)

製造例 7 4



6-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン

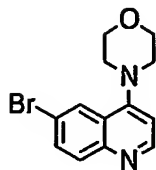
6-ブロモ-4-クロロキノリン 485 mg、N-メチルピペラジン 1.1 mL、炭酸カリウム 415 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL の混合物を 130 °C で 8 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 502 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 2.73(m, 4H), 3.25(m, 4H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz,

1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 製造例 7 5



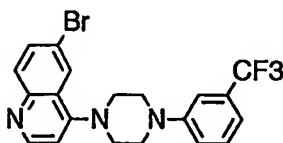
#### 4-(6-ブロモ-4-キノリル) モルホリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 122 mg、モルホリン 0.13 mL を製造例 7 4 と同様の方法で反応させ、標題化合物 68 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.21(m, 4H), 4.00(m, 4H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.77(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 製造例 7 6



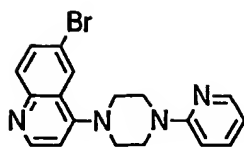
#### 6-ブロモ-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 243 mg、1-[3-(トリフェニルメチル)フェニル] ピペラジン 691 mg を製造例 7 4 と同様の方法で反応させ、標題化合物 188 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.38(m, 4H), 3.54(m, 4H), 6.94(d, J=4.8Hz, 1H), 7.16(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.75(dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.95(d, J=9.2Hz, 1H), 8.21(d, J=2.4Hz, 1H), 8.77(d, J=4.8Hz, 1H)

#### 製造例 7 7



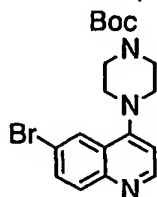
6-ブロモ-4-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 291 mg、4-(2-ピリジル)ピペラジン 0.91 mL を製造例 74 と同様の方法で反応させ、標題化合物 373 mg を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.33(m, 4H), 3.83(m, 4H), 6.71(m, 1H), 6.76(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.92(d, J=4.8Hz, 1H), 7.55(td, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(d, J=2.0Hz, 1H), 8.25(m, 1H), 8.75(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 78



tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキシレート

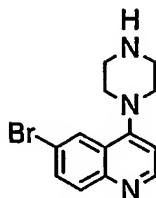
6-ブロモ-4-クロロキノリン 243 mg、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート 373 mg、トリエチルアミン 0.28 mL、ジメチルスルホキシド 10 mL の混合物を 80℃ で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取し、水で 2 回さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 282 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50(s, 9H), 3.16(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.0Hz,

1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)

### 製造例 7 9



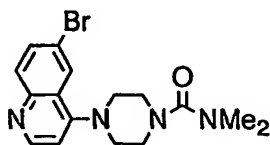
### 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン

製造例 7 8 で得られた *t*-ブチル 4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキシレート 1 9 7 mg、トリフルオロ酢酸 2 mL、ジクロロメタン 3 mL の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした。次いで酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、標題化合物を淡黄色油状物として 1 5 7 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.18(s, 8H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)

### 製造例 8 0



### N,N-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド

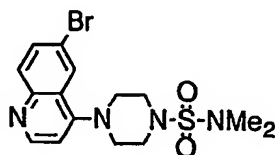
製造例 7 9 で得られた 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 7 2 mg、トリエチルアミン 7 5 mg のジクロロメタン溶液 5 mL を窒素気流中攪拌しな

がら、*N,N*-ジメチルカルバモイルクロリド 34  $\mu$ L を加えた。次いで室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標題化合物 70 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.90(s, 6H), 3.22(m, 4H), 3.54(m, 4H), 6.87(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73(dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.93(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.74(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 8 1



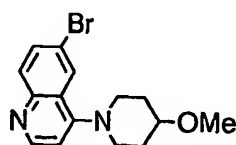
*N,N*-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンスルホンアミド

製造例 7 8 で得られた 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 72 mg、*N,N*-ジメチルカルバモイルクロリド 45  $\mu$ L を製造例 8 0 と同様の方法で反応させ、標題化合物 71 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.91(s, 6H), 3.25(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.89(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74(dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.94(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.75(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 8 2



1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル

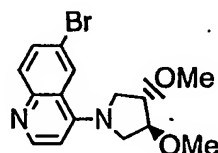
6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、4-メトキシピペリジン 1 塩酸塩

330 mg、トリエチルアミン0.57 mL、*N,N*-ジメチルホルムアミド10 mLの混合物を130℃で8時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し標題化合物516 mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.85-1.98(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.97-3.08(m, 2H), 3.38-3.55(m, 6H), 6.85(d, J=5.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.6Hz, 1H), 7.90(d, J=8.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.69(d, J=5.0Hz, 1H)

### 製造例 8 3



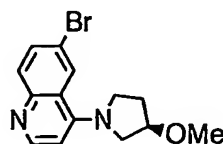
6-ブロモ-4-[(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル] キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン697 mg、(3S, 4S)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1Hピロール1 塩酸塩482 mg、から製造例82と同様の方法で反応させ、標題化合物346 mgを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42(s, 6H), 3.60(d, J=8.6Hz, 2H), 3.90-4.00(m, 4H), 6.50(d, J=5.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.2Hz, 1H), 7.86(d, J=8.2Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.51(d, J=5.0Hz, 1H)

### 製造例 8 4



6-ブロモ-4-[(3R)-3-メトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]

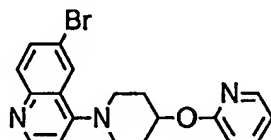
キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、 (3*R*)-3-メトキシピロリジン 1 塩酸塩 300 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 284 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.00-2.15(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.60-3.71(m, 2H), 3.83-3.92(m, 2H), 4.10-4.16(m, 1H), 6.47(d, J=7.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.48(d, J=7.4Hz, 1H)

## 製造例 85

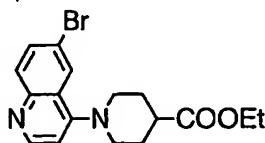
6-ブロモ-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、 2-(4-ピペリジルオキシ)ピリジン 2 塩酸塩 540 mg、 から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 629 mg を橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.08-2.16(m, 2H), 2.28-2.35(m, 2H), 3.14-3.20(m, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 5.33-5.40(m, 1H), 6.74-6.79(m, 1H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14-8.19(m, 2H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

## 製造例 86

エチル 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキシレート

6-ブロモ-4-クロロキノリン 500 mg、 エチル 4-ピペリジンカルボキシ

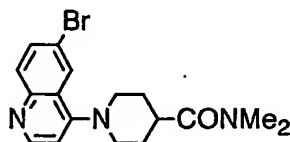


レート 340 mg を用いて製造例 74 と同様の方法で反応させ、標題化合物 480 mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.30(t, J=8.8Hz, 3H), 2.01-2.20(m, 4H), 2.50-2.62(m, 1H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H), 4.22(q, J=8.8Hz, 2H), 6.85(d, J=4.8Hz, 1H), 7.72(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

#### 製造例 87



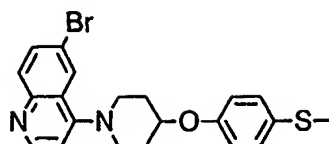
#### N4, N4-ジメチル-1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキサミド

製造例 86 で得られたエチル 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキシレート 480 mg をエタノール 10 mL に溶解させ、水酸化リチウム 110 mg を水 5 mL に溶解させた溶液を加えて 85℃ で 8 時間攪拌した。水を加えた後、溶液を弱酸性にして結晶を濾過し、ジエチルエーテルにて洗浄して 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボン酸を無色結晶として得た 280 mg。これをテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.17 mL、クロロ炭酸イソブチル 0.064 mL を氷冷攪拌下加えて窒素雰囲気下 1 時間攪拌した。ジメチルアミン 50% 水溶液 4 mL を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 81 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.87-1.98(m, 2H), 2.13-2.25(m, 2H), 2.72-2.93(m, 3H), 3.00(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.60-3.68(m, 2H), 6.85(d, J=4.8Hz, 1H), 7.71(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

## 製造例 8 8



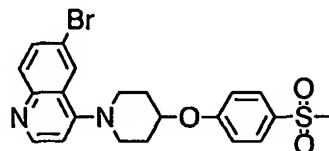
6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 420 mg と 4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジン 1 塩酸塩 473 mg から製造例 8 2 と同様の方法で反応させ、標題化合物 494 mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.17(m, 2H), 2.20-2.30(m, 2H), 2.46(s, 3H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.40-3.49(m, 2H), 4.51-4.61(m, 1H), 6.87-6.94(m, 3H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.73(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

## 製造例 8 9



6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン

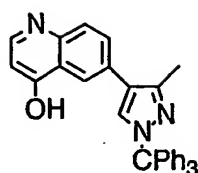
製造例 8 8 で得られた 6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン 494 mg とオキソン 1.42 g を用いて、製造例 4 3 と同様の方法により、標題化合物 424 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.90-2.02(m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 3.04(s, 3H), 3.05-3.48(m, 4H), 4.83-4.91(m, 1H), 7.08(d, J=4.8Hz, 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 7.80-7.90(m, 4H), 8.11(s, 1H), 8.70(d, J=4.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 462(MH<sup>+</sup>)

## 製造例 9 0

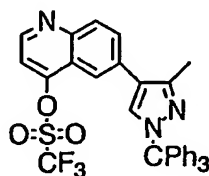
6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリノール

6-ブromo-4-キノリノール 1.79 g、3-メチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 3.83 g、炭酸ナトリウム 4.8 g、トルエン 30 mL、エタノール 60 mL の混合物を窒素気流中撹拌しながらテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 280 mg を加え、次いでこの混合物を窒素気流下 6 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を減圧下濃縮し、残渣にメタノール及びトルエンを加えて共沸し、次いで酢酸エチルを加えて結晶を濾取した。これを 60℃ で 20 時間温風乾燥することにより、標題化合物 3.14 g を淡赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 6.26(d, J=7.2Hz, 1H), 7.20(m, 7H), 7.30(m, 9H), 7.49(m, 2H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.30(d, J=2.0Hz, 1H), 9.95(brs, 1H)

## 製造例 9 1

6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート

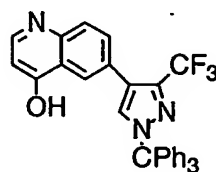
水素化ナトリウム (約 60%) 1 g の N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 30 mL を窒素気流中室温で撹拌しながら、製造例 9 0 で得られた 6-(3-メチル-1

ートリチル-1 *H*-4-ピラゾリル)-4-キノリノール 3. 91 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 50 mL を徐々に加えた。次いで反応液を 40℃ で 30 分間攪拌し、室温まで冷却してから *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 6 g を固体のまま加え、1 時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加えて有機層を分取した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 3. 57 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 7.26(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.39(d, J=5.2Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.89(d, J=5.2Hz, 1H)

## 製造例 9 2



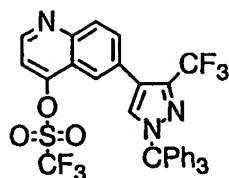
## 6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル)-4-キノリノール

製造例 9 0 と同様の方法で、6-ブロモ-4-キノリノール 448 mg と 3-トリフルオロメチル-1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸 1.01 g から、標題化合物 840 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.28(d, J=7.6Hz, 1H), 7.15(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(d, J=0.8Hz, 1H), 7.62(d, J=7.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.29(d, J=2.0Hz, 1H)

## 製造例 9 3



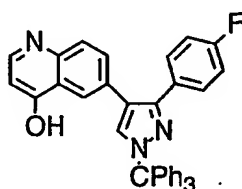
6-(3-(トリフルオロメチル)-1-(トリチル)-1H-ピラゾリル)-4-キノリ  
ル トリフルオロメタンスルホネート

製造例 9 4 で得られた 6-(3-(トリフルオロメチル)-1-(トリチル)-1H-4-  
ピラゾリル)-4-キノリノール 840 mg、N-フェニルトリフルオロメタン  
スルホンイミド 864 mg を製造例 9 1 と同様に反応させ、標題化合物 525 mg  
を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.43(d, J=5.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz,  
1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.95(d, J=5.2Hz, 1H)

製造例 9 4



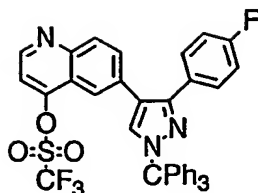
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(トリチル)-1H-4-ピラゾリル]-  
4-キノリノール

6-ブロモ-4-キノリノール 560 mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 1.68 g を製造例 9 0 と同様に反応  
させ、標題化合物 1.4 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.23(d, J=7.2Hz, 1H), 6.85(t, J=8.8Hz, 2H), 7.15~7.38(m, 19H), 7.46(m, 1H), 7.50(s,  
1H), 8.27(d, J=1.6Hz, 1H), 10.65(br, 1H)

## 製造例 9 5



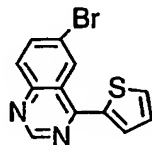
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート

製造例 9 4 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-キノリノール 5 4 8 mg、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 5 3 6 mg を製造例 9 1 と同様に反応させ、標題化合物 5 3 9 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.98(m, 2H), 7.28(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.69(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.87(d, J=2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.90(d, J=5.2Hz, 1H)

## 製造例 9 6



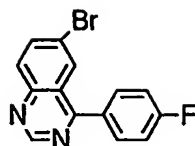
6-ブromo-4-(2-チエニル)キナゾリン

6-ブromo-4-クロロキナゾリン 0. 6 g をトルエン 1 8 mL に溶解し、トリ-*n*-ブチル (2-チエニル) スタナン 0. 8 2 mL とテトラキス (トリフェニル) フォスフィン) パラジウム (0) 0. 1 4 g を加えて窒素雰囲気下、8 0 °C で 2 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 0. 2 9 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.30(t, J=4.4Hz, 1H), 7.70(d, J=5.2Hz, 1H), 7.85(d, J=3.6Hz, 1H), 7.97-8.00(m, 2H), 8.66(m, 1H), 9.28(s, 1H)

## 製造例 9 7

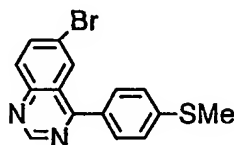
6-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)キナゾリン

実施例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1.2 g と 4-フルオロ-(トリ-n-ブチルスタニル)ベンゼン 1.99 mL から標題化合物 0.25 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.46 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.85 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 9.37 (s, 1H)

## 製造例 9 8

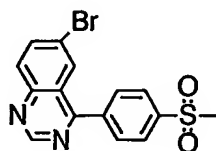
6-ブロモ-4-[4-(メチルスルファニル)フェニル]キナゾリン

4-(メチルチオ)フェニルボロン酸 0.83 g をジエチルエーテル 10 mL に溶解し、1,3-プロパンジオール 0.36 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。生成した水をデカンテーションで除き、トルエンを加えて溶媒を減圧留去した。得られた無色オイルに *N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1.1 g、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) 0.26 g、とリン酸カリウム 1.44 g を加えて窒素雰囲気下、70℃で 5 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 0.62 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.56(s, 3H), 7.49(d, J=8.6Hz, 2H), 7.76(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.20(d, J=2.2Hz, 1H), 9.36(s, 1H)

#### 製造例 99



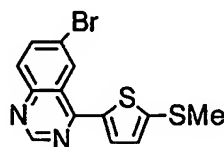
#### 6-ブロモ-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]キナゾリン

製造例 43 と同様の方法で、製造例 98 で得られた 6-ブロモ-4-[4-(メチルスルファニル)フェニル]キナゾリン 0.62 g とオキソン 2.3 g から標題化合物 0.51 g を淡肌色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.33(m, 3H), 8.03-8.23(m, 8H), 9.44(s, 1H)

#### 製造例 100



#### 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン

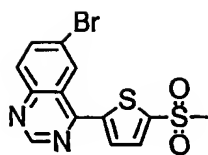
製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1.0 g と製造例 46 で得られたトリブチル[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]スタナン 1.8 g から標題化合物 0.89 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.65(s, 3H), 7.23(d, J=4.0Hz, 1H), 7.96(d, J=9.2Hz, 1H), 8.03(d, J=4.0Hz, 1H), 8.15(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.60(br, 1H), 9.17(s, 1H)

#### 製造例 101





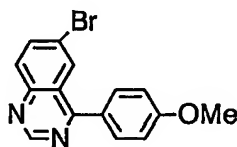
6-ブロモ-4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]キナゾリン

製造例 100 で得られた 6-ブロモ-4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]キナゾリン 0.89 g から製造例 43 と同様の方法でメチルスルファニル基の酸化を行い標題化合物 0.81 g を濃橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.47(s, 3H), 7.96(d, J=4.2Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 8.20(d, J=4.2Hz, 1H), 8.23(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 8.62(d, J=2.0Hz, 1H), 9.35(s, 1H)

製造例 102



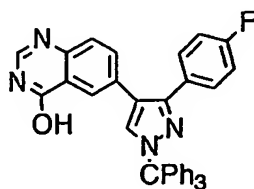
6-ブロモ-4-(4-メトキシフェニル)キナゾリン

製造例 98 と同様の方法により、4-メトキシフェニルボロン酸 0.23 g と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 0.3 g から標題化合物 0.17 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.86(s, 3H), 7.18(d, J=6.6Hz, 2H), 7.79(d, J=6.6Hz, 2H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.21(d, J=2.4Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

製造例 103



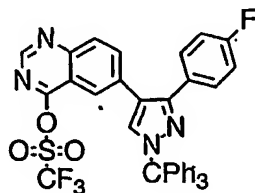
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-キナゾリノール

製造例 90 と同様の方法により、6-ブロモ-4-キナゾリノール 100 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 25 化合物） 400 mg から標題化合物 44 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.21 (m, 8H), 7.32-7.42 (m, 11H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=2.3, 0.4Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)

製造例 104



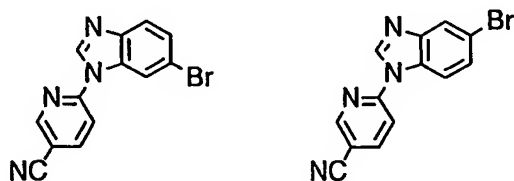
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-キナゾリニル トリフルオロメタン sulfonate

製造例 91 と同様の方法により、製造例 103 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-4-キナゾリノール 0.73 g と *N*-フェニルトリフルオロメタン sulfon イミド 0.57 g から標題化合物 0.39 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.45 (m, 19H), 7.65-7.80 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)

製造例 105



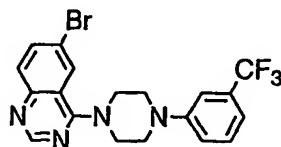
6-(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアンイドと6-(5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアンイドの1:1混合物

5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 2 g、6-クロロ-3-ピリジルシアンイド 1.39 g、炭酸カリウム 2.81 g、*N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL の混合物を窒素雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 2.85 g を淡灰色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.50(dd, *J*=8.6, 2.0Hz, 0.5H), 7.54(dd, *J*=8.6, 2.0Hz, 0.5H), 7.72(d, *J*=8.6Hz, 0.5H), 7.97(d, *J*=2.0Hz, 0.5H), 8.17(dd, *J*=8.8, 2.6Hz, 0.5H), 8.18(dd, *J*=8.8, 2.6Hz, 0.5H), 8.34(d, *J*=8.6Hz, 0.5H), 8.54(dd, *J*=8.8, 0.8Hz, 0.5H), 8.55(dd, *J*=8.8, 0.8Hz, 0.5H), 8.60(d, *J*=2.0Hz, 0.5H), 9.06(dd, *J*=2.6, 0.8Hz, 0.5H), 9.09(dd, *J*=2.6, 0.8Hz, 0.5H), 9.13(s, 0.5H), 9.14(s, 0.5H)

製造例 106



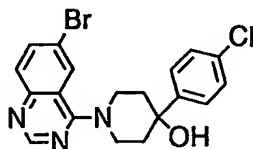
6-ブロモ-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 300 mg、1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン 350 mg、トリエチルアミン 0.18 mL、*N,N*-ジメチルホルムアミド 5 mL の混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）でし、黄油状物を得た。これをジエチルエーテルから結晶化して標題化合物 360 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.45-3.50(m, 4H), 3.93-3.97(m, 4H), 7.11-7.20(m, 3H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.08(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

# 製造例 107



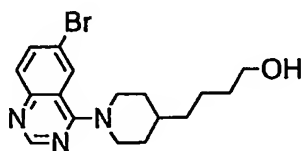
## 1-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

製造例 106 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 300 mg、4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール 417 mg から標題化合物 500 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.88-1.96(m, 2H), 2.23-2.34(m, 2H), 3.68-3.78(m, 2H), 4.24-4.33(m, 2H), 7.36(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.48(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(s, 1H)

# 製造例 108



## 4-[1-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジル]-1-ブタノール

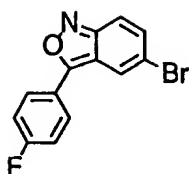
製造例 106 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 315 mg、4-(4-ピペリジル)-1-ブタノール 310 mg から標題化合物 349 mg を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.32-1.50(m, 5H), 1.52-1.70(m, 4H), 1.89(dd, J=10.0, 2.0Hz, 2H), 3.13(dt, J=13.2,

2.0Hz, 2H), 3.68(t, J=6.8Hz, 2H), 4.34(d, J=13.2Hz, 2H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

#### 製造例 109



#### 5-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[c]イソオキサゾール

1-ブロモ-4-ニトロベンゼン 13 g と 2-(4-フルオロフェニル)アセトニトリル 7.68 mL と水酸化ナトリウム 3.9 g をエタノール 130 mL 中、40℃ で 24 時間攪拌した。放冷後水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン／酢酸エチルから再結晶して標題化合物 2.9 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.25-7.31(m, 2H), 7.38(dd, J=9.5, 1.6Hz, 1H), 7.53(dd, J=9.5, 0.8Hz, 1H), 7.96-8.05(m, 3H)

#### 製造例 110

#### 5-(1H-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボニトリル

製造例 3 と同様の方法で、5-アセチルチオフェン-2-カルボニトリル 4.2 g から標題化合物 3.78 g（黄色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.80(d, J=2.2Hz, 1H), 7.53(d, J=4.2Hz, 1H), 7.85(d, J=2.2Hz, 1H), 7.91(d, J=4.2Hz, 1H)

#### 製造例 111

5-(1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル

製造例 3 と同様の方法で、5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸 メチルエステル 2.5 g から標題化合物 2.7 g (淡肌色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.91(s, 3H), 6.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.32(d, J=3.8Hz, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.76(d, J=3.8Hz, 1H)

## 製造例 1 1 2

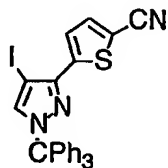
5-(4-ヨード-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル

製造例 8 と同様の方法で、5-(1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル 3.78 g と *N*-ヨードスクシンイミド 5.2 g から標題化合物 5.72 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.77(d, J=4.0Hz, 1H), 7.96(d, J=4.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H)

## 製造例 1 1 3

5-(4-ヨード-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル

製造例 1 5 と同様の方法で、5-(4-ヨード-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフエンカルボニトリル 5.72 g から標題化合物 7.34 g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.03-7.10(m, 6H), 7.33-7.41(m, 9H), 7.59(s, 1H), 7.74(d, J=4.0Hz, 1H), 7.94(d, J=4.0Hz, 1H)

## 製造例 114

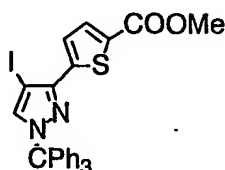
5-(1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボン酸 メチルエステル

製造例 15 と同様の方法で、5-(1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボン酸 メチルエステル 27.4 g から標題化合物 44.7 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.86(s, 3H), 6.48(d, J=2.6Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 6H), 7.27(d, J=4.0Hz, 1H), 7.28(d, J=2.6Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 9H), 7.71(d, J=4.0Hz, 1H)

## 製造例 115

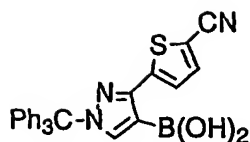
5-(4-ヨード-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボン酸 メチルエステル

5-(1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボン酸 メチルエステル 20 g と *N*-ヨードスクシンイミド 10.6 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 200 mL 中、80℃で24時間攪拌した。さらに *N*-ヨードスクシンイミド 10.6 g を追加して80℃で24時間攪拌した後チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌し、生成した固体をろ過し集めた。ジクロロメタンに溶解し硫酸マグネシウムで乾燥した後留去し、標題化合物 24.5 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.87(d, J=0.4Hz, 3H), 7.13-7.19(m, 6H), 7.29(d, J=4.0Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 9H), 7.40(d, J=0.4Hz, 1H), 7.73(d, J=4.0Hz, 1H)

## 製造例 116



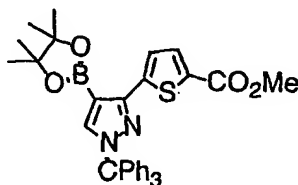
3-(5-シアノ-2-チエニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 3 2 と同様にして、5-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボニトリル 3.5 g から標題化合物 1.22 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.03-7.10(m, 6H), 7.30-7.41(m, 10H), 7.85(d, J=4.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.06(d, J=4.0Hz, 1H), 8.20(br, 1H)

製造例 1 1 7



5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-ニル)-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル]-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル

5-(4-ヨード-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル 10 g、ビス(ピナコレート)ジボロン 5.7 g、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン付加物(1:1) 0.7 g、酢酸カリウム 5.1 g をジメチルスルホキシド 250 mL 中、80℃で4時間攪拌した。ビス(ピナコレート)ジボロン 3 g を追加してさらに24時間攪拌した。水、酢酸エチルを加えてセライトろ過し、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標題化合物 2.73 g を得た(無色結晶、再結晶溶媒:

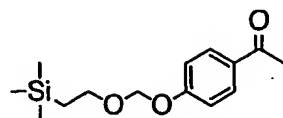


ジエチルエーテル－ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.32(s, 12H), 3.85(s, 3H), 7.13-7.19(m, 6H), 7.28-7.34(m, 9H), 7.69(s, 1H), 7.71(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

### 製造例 118



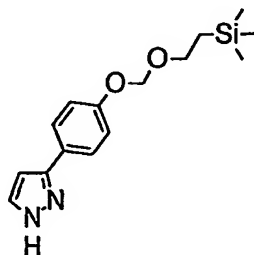
#### 1- [4- (2-トリメチルシリニルエトキシメトキシ) フェニル] エタノン

4-ヒドロキシアセトフェノン 2.72 g、ジイソプロピルエチルアミン 5.2 mL のジクロロメタン溶液 30 mL を窒素気流中氷水冷却下撹拌しながら、2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド 4.2 mL を加えた。次いで反応液を室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 5.22 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.05(s, 9H), 1.95(m, 2H), 2.57(s, 3H), 3.76(m, 2H), 5.28(s, 2H), 7.08(m, 2H), 7.94(m, 2H)

### 製造例 119



#### 3- [4- (2-トリメチルシリニルエトキシメトキシ) フェニル] -1H-ピラ

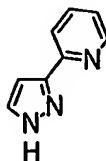
ゾール

製造例 3 と同様の方法で、1-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル] エタノン (製造例 118 化合物) 5.22 g から標題化合物 5.22 g を淡赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.96(m, 2H), 3.76(m, 2H), 5.24(s, 2H), 6.54(d, J=2.0Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 7.59(d, J=2.0Hz, 1H), 7.66(m, 2H)

## 製造例 120

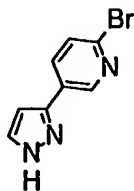
2-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

製造例 3 と同様の方法で、2-アセチルピリジン 6.06 g から標題化合物 6.61 g を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.80(d, J=2.0Hz, 1H), 7.24(m, 1H), 7.66(d, J=2.0Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 8.68(m, 1H)

## 製造例 121

2-ブロモ-5-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

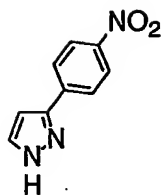
製造例 3 と同様の方法で、3-アセチル-6-ブロモピリジン 3.58 g から標題化合物 3.14 g を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.0,

2.4Hz, 1H), 8.79(d, J=2.4Hz, 1H)

### 製造例 1 2 2



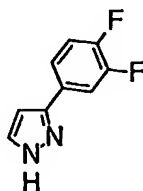
#### 3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-ニトロアセトフェノン 8.26 g から標題化合物 7.55 g を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.75(d, J=2.0Hz, 1H), 7.68(d, J=2.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H), 8.28(d, J=8.8Hz, 2H)

### 製造例 1 2 3



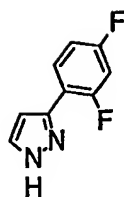
#### 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、3', 4'-ジフルオロアセトフェノン 4.68 g から標題化合物 5.05 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.56(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.60(m, 2H)

### 製造例 1 2 4



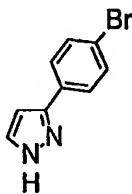
### 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2', 4'-ジフルオロアセトフェノン 4.68 g から  
 標題化合物 5.76 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.69(d, J=2.0Hz, 1H), 6.93(m, 2H), 7.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(m, 1H)

### 製造例 125



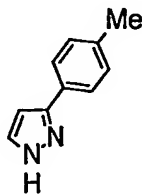
### 3-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-ブロモアセトフェノン 17.28 g から標題化合物  
 16.74 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.60(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(d, J=8.8Hz, 2H), 7.63(m, 3H)

### 製造例 126



### 3-p-トリル-1H-ピラゾール

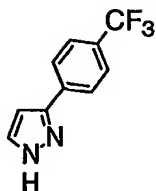
製造例 3 と同様の方法で、4'-メチルアセトフェノン 4.03 g から標題化合物

4. 59 g を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.38(s, 3H), 6.57(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.60(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

製造例 127



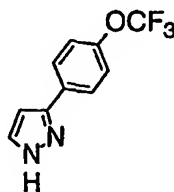
3-(4-(トリフルオロメチルフェニル))-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン 5.12 g から標題化合物 5.82 g を淡赤褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.69(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.66(m, 3H), 7.90(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

製造例 128



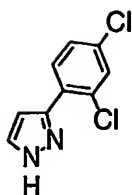
3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル))-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-(トリフルオロメトキシ)アセトフェノン 5.62 g から標題化合物 6.86 g を淡赤褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.62(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25(m, 2H), 7.62(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H), 7.79(m, 2H)

製造例 129



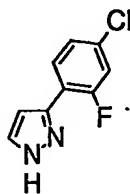
### 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2', 4'-ジクロロアセトフェノン 5.67 g から標題化合物 7.1 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.76(d, J=2.4Hz, 1H), 7.28(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.49(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64(m, 2H)

### 製造例 130



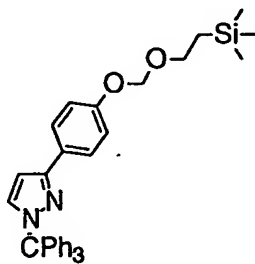
### 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、4'-クロロ-2'-フルオロアセトフェノン 12.5 g から標題化合物 14.39 g を赤白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.73(t, J=2.4Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 7.65(d, J=2.4Hz, 1H), 7.81(td, J=8.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 131



### 3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル]-1-トリチ

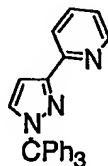
ル-1 H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3- [4- (2-トリメチルシラニルエトキシメトキシ) フェニル] -1 H-ピラゾール (製造例 1 1 9 化合物) 5. 2 2 g から標題化合物 9. 4 5 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.96(m, 2H), 3.76(m, 2H), 5.23(s, 2H), 6.47(d, J=2.0Hz, 1H), 7.03(m, 2H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.73(m, 2H)

## 製造例 1 3 2

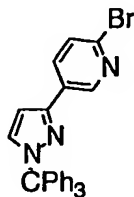
2- (1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

製造例 1 5 と同様の方法で、2- (1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン (製造例 1 2 0 化合物) 6. 6 1 g から標題化合物 1 2. 6 1 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.93(d, J=2.0Hz, 1H), 7.13-7.40(m, 17H), 7.64(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.96(d, J=7.6Hz, 1H), 8.59(m, 1H)

## 製造例 1 3 3

2-ブromo-5- (1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

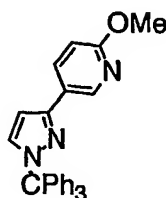
製造例 1 5 と同様の方法で、5-ブromo-2- (1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン (製造例 1 2 1 化合物) 3. 1 4 g から標題化合物 6. 7 4 g を淡褐色結晶

として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.19(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.35(d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.72(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

製造例 1 3 4



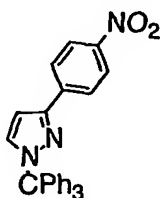
2-メトキシ-5-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

2-プロモ-5-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (製造例 1 3 3 化合物) 9 3 3 mg、ナトリウムメトキシド (2 5 % メタノール溶液) 2. 3 mL、メタノール 5 mL、N, N-ジメチルホルムアミド 1 5 mL の混合物を 1 0 0 °C で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取後、水で二回および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。標題化合物の粗生成物 8 1 9 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.93(s, 3H), 6.48(d, J=2.4Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.98(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.55(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

製造例 1 3 5



3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

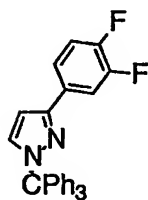


製造例 1 5 と同様の方法で、3 - (4 - ニトロフェニル) - 1 *H* - ピラゾール (製造例 1 2 2 化合物) 7. 5 5 g から標題化合物 1 5. 5 2 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.65(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.38(d, J=2.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 8.20(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 1 3 6



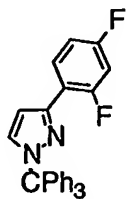
3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 *H* - ピラゾール (製造例 1 2 3 化合物) 5. 0 5 g から標題化合物 2. 5 8 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.47(d, J=2.0Hz, 1H), 7.11(m, 1H), 7.17(m, 6H), 7.30(m, 10H), 7.46(m, 1H), 7.58(m, 1H)

製造例 1 3 7



3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - ピラゾール

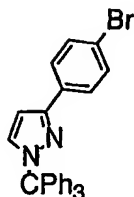
製造例 1 5 と同様の方法で、3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 *H* - ピラゾール (製造例 1 2 4 化合物) 5. 7 6 g から標題化合物 7. 5 4 g を淡褐色結晶と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.65(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.84(m, 2H), 7.20(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.91(m, 1H)

製造例 1 3 8



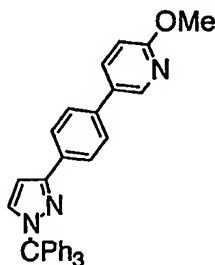
3-(4-ブロモフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール 1 (製造例 1 2 5 化合物) 6.74 g から標題化合物 3 2.71 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.51(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20(m, 6H), 7.29(m, 10H), 7.45(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

製造例 1 3 9



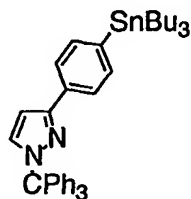
2-メトキシ-5-[4-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ピリジン

3-(4-ブロモフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 1 3 8 化合物) 2.23 g と 2-メトキシ-5-ピリジルボロン酸 1.1 g から製造例 3 4 と同様の反応により、標題化合物 1.02 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.98(s, 3H), 6.58(d, J=2.4Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.22(m, 6H), 7.32(m, 10H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H), 8.40(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

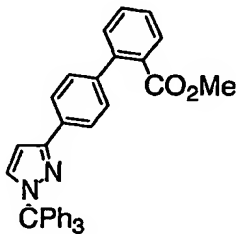
製造例 1 4 0



3-(4-トリブチルスタナニルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 4 6 と同様の方法で、3-(4-ブロモフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 1 3 8 化合物) 9. 3 1 g から標題化合物の粗生成物 1 5. 2 g を赤褐色油状物として得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

製造例 1 4 1



4'-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

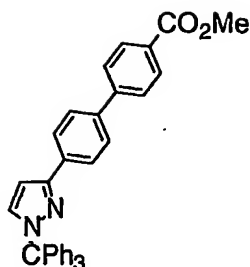
製造例 5 7 と同様に、3-(4-トリブチルスタナニルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 1 4 0 化合物) 4. 4 6 g と 2-ブロモ安息香酸メチルエステル 6 4 5 m g から標題化合物 1. 5 6 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.66(s, 3H), 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.22(m, 6H), 7.31(m, 12H), 7.39(m, 2H), 7.52(ddd,

J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.83(m, 3H)

### 製造例 142



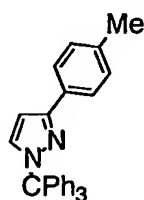
4' - (1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ビフェニル - 4 - カルボン  
酸 メチルエステル

製造例 57 と同様にして、3-(4-トリブチルスチルフェニル)-1-トリ  
チル-1*H*-ピラゾール(製造例 140 化合物) 3.65 g と 4-プロモ安息香酸  
メチルエステル 645 mg から標題化合物 1.16 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.93(s, 3H), 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.23(m, 6H), 7.32(m, 10H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.90(d, J=8.8Hz, 2H), 8.10(d, J=8.8Hz, 2H)

### 製造例 143



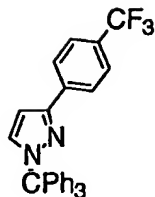
3-p-トリル-1-トリチル-1 H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、3-*p*-トリル-1*H*-ピラゾール（製造例 126 化合物）4.59 g から標題化合物 6.94 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 2.35(s, 3H), 6.50(d, J=2.4Hz, 1H), 7.16(d, J=8.0Hz, 2H), 7.21(m, 6H), 7.27(d, J=2.4Hz, 1H), 7.30(m, 9H), 7.69(d, J=8.0Hz, 2H)

## 製造例 1 4 4

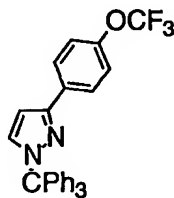
3-(4-(トリフルオロメチルフェニル))-1-(トリチル)-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3-(4-(トリフルオロメチルフェニル))-1H-ピラゾール（製造例 1 2 7 化合物）5.82 g から標題化合物 6.48 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.34(d, J=2.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 1 4 5

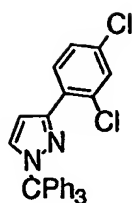
3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル))-1-(トリチル)-1H-ピラゾール

製造例 1 5 と同様の方法で、3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル))-1H-ピラゾール（製造例 1 2 8 化合物）6.86 g から標題化合物 12.44 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.52(d, J=2.4Hz, 1H), 7.19(m, 8H), 7.31(m, 10H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)

## 製造例 1 4 6



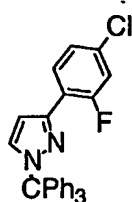
3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例15と同様の方法で、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール（製造例129化合物）7.10gから標題化合物8.39gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.77(d, J=2.8Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.32(m, 9H), 7.34(d, J=2.8Hz, 1H), 7.42(d, J=2.0Hz, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 1H)

製造例147



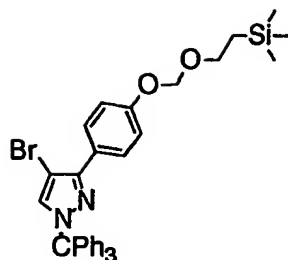
3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例15と同様の方法で、3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール（製造例130化合物）14.39gから標題化合物11.08gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.67(m, 1H), 7.09(ddd, J=8.4, 2.0, 0.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H), 7.18(m, 6H), 7.32(m, 10H), 7.89(t, J=8.4Hz, 1H)

製造例148



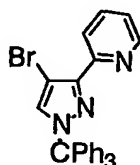
4-ブロモ-3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例131化合物)9.45gから標題化合物10.05gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.05(s, 9H), 0.96(m, 2H), 3.74(m, 2H), 5.24(s, 2H), 7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16(m, 6H), 7.33(m, 10H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例149



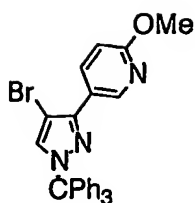
2-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

製造例8と同様の方法で、2-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(製造例132化合物)12.61gから標題化合物13.13gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.20(m, 7H), 7.30(m, 9H), 7.43(s, 1H), 7.66(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 8.69(m, 1H)

製造例150



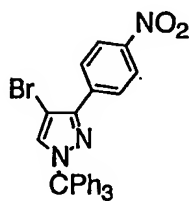
5-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ  
ピリジン

製造例8と同様の方法で、2-メトキシ-5-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(製造例134化合物) 817mgから標題化合物646mgを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.96(s, 3H), 6.75(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.17(m, 6H), 7.32(m, 9H), 7.39(s, 1H), 8.04(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.72(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H)

製造例151



4-ブロモ-3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

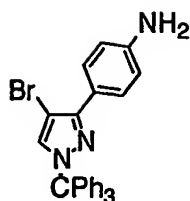
製造例8と同様の方法で、3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例135化合物) 4.66gから標題化合物5.42gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.15(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.45(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 2H), 8.23(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例152





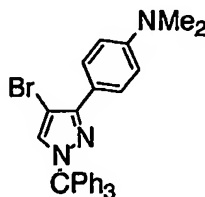
4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニルアミン

鉄粉 2.08 g、塩化アンモニウム 192 mg、エタノール 50 mL、水 18 mL の混合物を 50℃ で攪拌しながら 4-ブロモ-3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール (製造例 151 化合物) 5.42 g を固体のまま少しずつ加えた。次いでこの反応液を 3 時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、テトラヒドロフランを加えて水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。標題化合物の粗生成物 5.32 g を淡黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.70(br, 2H), 6.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(m, 6H), 7.30(m, 10H), 7.70(m, 2H)

製造例 153



[4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニル]ジ

メチルアミン

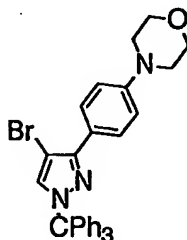
4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニルアミン (製造例 152 化合物) 1.44 g、37%ホルムアルデヒド 0.61 mL、1,2-ジクロロエタン 40 mL の混合物に室温下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.54 g を少しずつ加え 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後水を加えて有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下

濃縮後得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。この結晶を真空ポンプで乾燥し、標題化合物 1. 18 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.97(s, 6H), 6.63(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)

#### 製造例 154



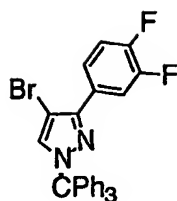
#### 4-[4-(4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニル)モルホリン]

4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニルアミン (製造例 152 化合物) 2.4 g、2-ブロモエチルエーテル 0.7 mL、よう化ナトリウム 80 mg、炭酸カリウム 1.52 g、*N,N*-ジメチルホルムアミド 50 mL の混合物を 80℃ で 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 1.21 g を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.18(t, J=4.8Hz, 4H), 3.86(t, J=4.8Hz, 4H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(m, 6H), 7.31(m, 10H), 7.82(d, J=8.8Hz, 2H)

#### 製造例 155



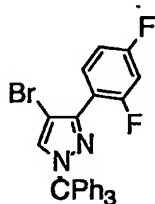
4-ブロモ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 136 化合物）2.58 g から標題化合物 2.61 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.15(m, 7H), 7.33(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.72(m, 1H)

製造例 156



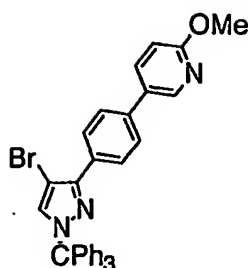
4-ブロモ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 137 化合物）7.53 g から標題化合物 8.44 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.88(m, 2H), 7.18(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.43(m, 1H)

製造例 157



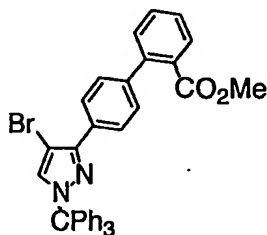
5-[4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-メトキシピリジン

製造例8と同様の方法で、2-メトキシ-5-[4-(1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニル]ピリジン(製造例139化合物) 1.02 gから標題化合物 1.15 gを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.98(s, 3H), 6.82(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.20(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.55(d, J=8.8Hz, 2H), 7.81(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 2H), 8.41(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

製造例158



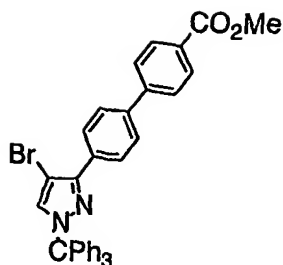
4'-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

製造例8と同様の方法で、4'-(1-トリチル-ピラゾール-3-イル)ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル(製造例141化合物) 1.56 gから標題化合物 1.67 gを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.67(s, 3H), 7.21(m, 6H), 7.33(m, 11H), 7.40(m, 3H), 7.53(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 2H)

## 製造例 159



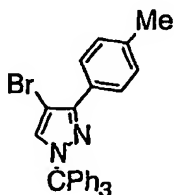
4'-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 と同様の方法で、4'-(1-トリチルピラゾール-3-イル) ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル (製造例 142 化合物) 1.15 g から標題化合物 1.24 g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.94(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.41(s, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 2H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 8.02(d, J=8.4Hz, 2H), 8.10(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 160



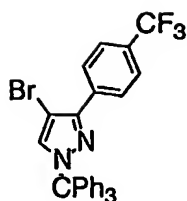
4-ブロモ-3-p-トリル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-p-トリル-1-トリチル-1*H*-ピラゾール (製造例 143 化合物) 6.94 g から標題化合物 7.97 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.36(s, 3H), 7.19(m, 8H), 7.31(m, 9H), 7.34(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 2H)

## 製造例 161



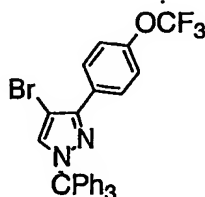
4-ブロモ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 144 化合物）6.48 g から標題化合物 7.53 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 8.03(d, J=8.4Hz, 2H)

製造例 162



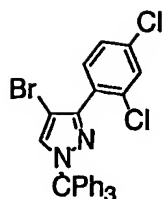
4-ブロモ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様の方法で、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 145 化合物）12.44 g から標題化合物 13.9 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.16(m, 6H), 7.20(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31(m, 9H), 7.40(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 163



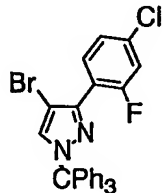
4-ブロモ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例146化合物）8.39gから標題化合物9.41gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19(m, 6H), 7.25(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.32(m, 10H), 7.43(s, 1H), 7.46(d, J=2.0Hz, 1H)

製造例164



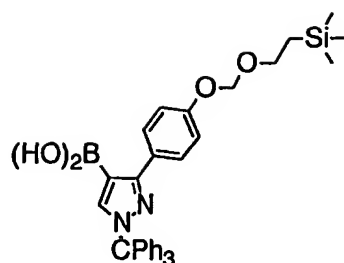
4-ブロモ-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例8と同様の方法で、3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例147化合物）11.08gから標題化合物11.93gを淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17(m, 8H), 7.33(m, 9H), 7.41(m, 2H)

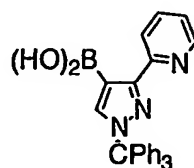
製造例165



3-[4-(2-(トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例25と同様にして、4-ブロモ-3-[4-(2-(トリメチルシラニルエトキシメトキシ)フェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例148化合物)4.1gから標題化合物の粗生成物3.72gを無色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例166



3-(2-ピリジル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

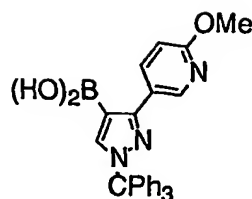
製造例25と同様にして、2-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(製造例149化合物)4.66gから標題化合物の粗生成物3.75gを淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.12-7.40(m, 18H), 7.72(ddd, J=7.6, 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 8.49(dt, J=5.2, 0.8Hz, 1H)

製造例167





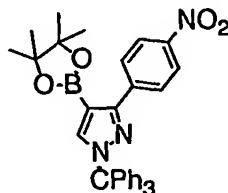
3-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル  
ボロン酸

製造例25と同様にして、5-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシピリジン(製造例150化合物)644mgから標題化合物の粗生成物728mgを淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.94(s, 3H), 4.35(brs, 2H), 6.76(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.17(m, 6H), 7.31(m, 9H), 7.68(s, 1H), 7.83(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H)

製造例168



3-(4-ニトロフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

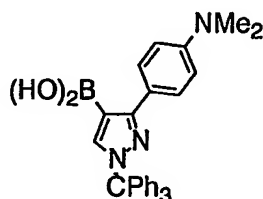
ビス(ピナコラート)ジボロン1.52g、酢酸カリウム1.47g、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)206mg、N,N-ジメチルホルムアミド20mLの混合物を窒素気流中室温で攪拌しながら、4-ブロモ-3-(4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例151化合物)2.55gのN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液20mLを加え、次いで85℃で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液した。有機層中の不溶物を濾去し、濾液を水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 1.05 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.30(s, 12H), 7.15(m, 6H), 7.33(m, 9H), 7.76(s, 1H), 8.14(q, J=8.8Hz, 4H)

製造例 169



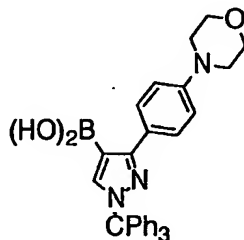
3-(4-(ジメチルアミノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、[4-(4-ブromo-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ジメチルアミン（製造例 153 化合物）1.18 g から標題化合物の粗生成物 1.06 g を淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.96(s, 3H), 4.35(brs, 1H), 7.13-7.36(m, 15H), 6.75(d, J=8.8Hz, 2H), 7.44(d, J=8.8Hz, 2H), 7.66(s, 1H)

製造例 170



3-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラ

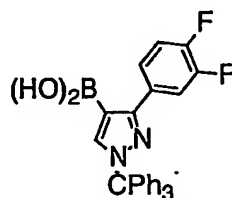
ゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-〔4-(4-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)フェニル〕モルホリン（製造例 154 化合物）1.49 g から標題化合物の粗生成物 1.32 g を淡褐色結晶として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.15(t, J=4.8Hz, 4H), 3.83(t, J=4.8Hz, 4H), 4.37(s, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12-7.40(m, 15H), 7.49(d, J=8.8Hz, 2H), 7.67(s, 1H)

## 製造例 171

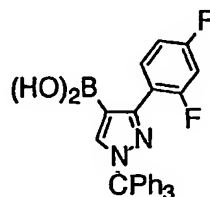
3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾール（製造例 155 化合物）2.61 g から標題化合物の粗生成物 2.52 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.33(s, 1H), 7.12-7.38(m, 16H), 7.47(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.68(s, 1H)

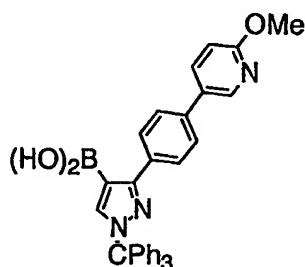
## 製造例 172



3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例25と同様にして、4-ブロモ-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(製造例156化合物) 3.5 gから標題化合物の粗生成物 3.19 gを淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例173



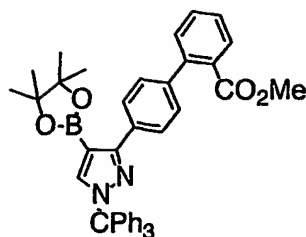
3 - [4 - (6-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例25と同様にして、5-[4-(4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-メトキシピリジン(製造例157化合物) 1.15 gから標題化合物の粗生成物 1.01 gを淡黄色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.97(s, 3H), 4.55(s, 1H), 6.82(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.18-7.36(m, 15H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.69(d, J=8.4Hz, 2H), 7.72(s, 1H), 7.80(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.40(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

製造例174



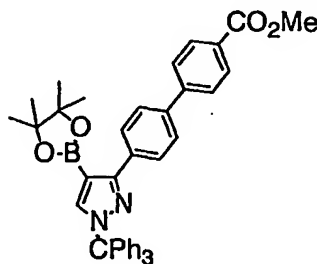
4' - [4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

製造例 168と同様にして、4' - (4-プロモ-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 158化合物) 1.66 gから標題化合物 847 mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.30(s, 12H), 3.65(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30(m, 9H), 7.39(m, 2H), 7.51(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.79(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H)

製造例 175



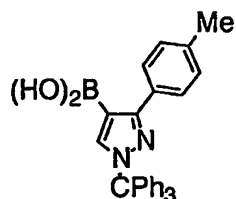
4' - [4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル] ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル

製造例 168と同様にして、4' - (4-プロモ-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-4-カルボン酸 メチルエステル (製造例 159化合物) 1.24 gから標題化合物 240 mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.30(s, 12H), 3.93(s, 3H), 7.20(m, 6H), 7.30(m, 9H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.69(d, J=8.8Hz, 2H), 7.73(s, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 2H), 8.09(d, J=8.8Hz, 2H)

#### 製造例 176



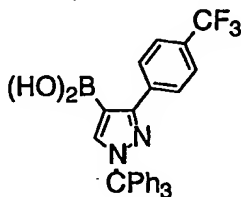
#### 3-(4-トリチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)ボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-トリチル-1-トリチル-1H-ピラゾール) (製造例 160 化合物) 3.36 g から標題化合物の粗生成物 3.23 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.36(s, 3H), 4.36(s, 2H), 7.13-7.36(m, 17H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 7.69(s, 1H)

#### 製造例 177



#### 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

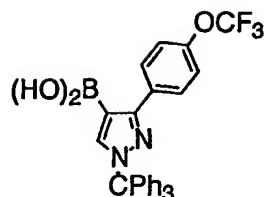
製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 161 化合物) 3.73 g から標題化合物の粗生成物 3.6 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.32(s, 1H), 7.13-7.38(m, 15H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz,

2H)

## 製造例 178



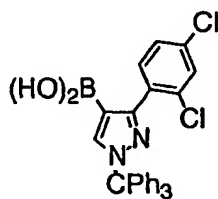
3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル))-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル))-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 162 化合物）3.85 g から標題化合物の粗生成物 3.78 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.30(s, 2H), 7.14-7.38(m, 17H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.70(s, 1H)

## 製造例 179



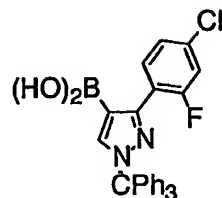
3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2,4-ジクロロフェニル))-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例 163 化合物）3.74 g から標題化合物の粗生成物 3.29 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 4.08(s, 1H), 7.14-7.36(m, 18H), 7.73(s, 1H)

# 製造例 180



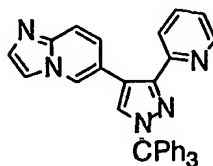
## 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール (製造例 164 化合物) 3.62 g から標題化合物の粗生成物 3.46 g を淡褐色アモルファスとして得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 4.24(s, 1H), 7.14-7.38(m, 18H), 7.42(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69(s, 1H)

# 製造例 181



## 6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 79 mg、3-(2-ピリジル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 166 化合物) 345 mg から製造例 34 と同様の反応により、標題化合物 233 mg を無色アモルファスとして得た。

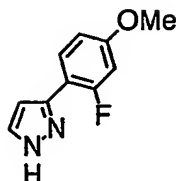
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 7.12(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.18(m, 2H), 7.22-7.38(m, 15H), 7.47(s, 1H), 7.50(s, 1H),



7.57(d, J=1.6Hz, 1H), 7.66(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.78(m, 1H), 8.36(d, J=1.6Hz, 1H), 8.46(m, 1H)

#### 製造例 182



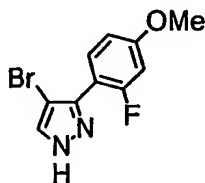
#### 3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノン 5.08 g から標題化合物 3.69 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.84(s, 3H), 6.63(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 6.72(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.78(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.63(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

#### 製造例 183



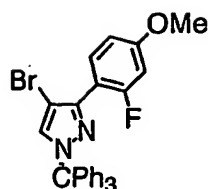
#### 4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール 3.69 g から、標題化合物 4.62 g (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.89(s, 3H), 6.74(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.81(ddd, J=8.8, 2.4, 0.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

#### 製造例 184



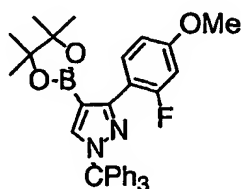
4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例15と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール4.62gから、標題化合物(無色固体)7.72gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.81(s, 3H), 6.65-6.73(m, 2H), 7.15-7.38(m, 16H), 7.39(s, 1H)

製造例185



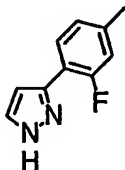
3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例184で得られた4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール1.0g、酢酸カリウム0.58g、ビス(ピナコラート)ジボロン0.65g、1,1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)80mgのジメチルスルホキシド9mL溶液を窒素雰囲気下80℃で5時間加熱した。水及び酢酸エチルを加えセライトろ過後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物227mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.24(s, 6H), 1.26(s, 6H), 3.80(s, 3H), 6.61(dd, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 6.65(dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 7.15-7.37(m, 15H), 7.41(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.65(s, 1H)

#### 製造例 186



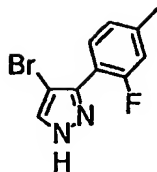
#### 3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール

1-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゼン 5.0 g、トリブチル (1-エトキシビニル) チン 10 g 及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 1.53 g のトルエン溶液 54 mL を 120℃ で 2 時間加熱した。室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し 10% フッ化カリウム水溶液を加え 30 分攪拌し、生じる不溶物をセライトを通してろ別した。有機層を水で洗浄後、5 N 塩酸水溶液とともに激しく攪拌し加水分解を行い、有機層をさらに水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し 2'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノン 4.61 g (黄色油状物) を粗精製物として得た。粗精製の 2'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノン 4.61 g から、製造例 3 と同様の方法により標題化合物 4.1 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.32(d, J=1.2Hz, 3H), 6.56(d, J=2.4Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.50-7.57(m, 1H), 7.61(d, J=2.4Hz, 1H)

#### 製造例 187



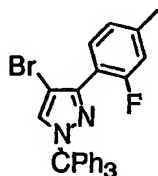
4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール 4.1 g から、標題化合物 5.0 g (黄色油状物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.33(s, 3H), 7.08(dd,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.62(s, 1H)

製造例 188



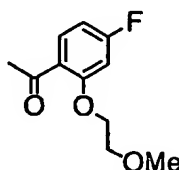
4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール 5.0 g から、標題化合物 (無色固体) 5.53 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.28(s, 3H), 7.00(dd,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.40(m, 17H), 7.64-7.69(m, 1H)

製造例 189



4'-フルオロ-2'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン

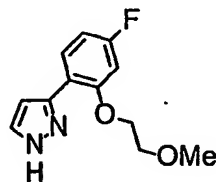
60%水素化ナトリウム 0.84 g のテトラヒドロフラン (21 mL) 懸濁液に、

0℃で2-メトキシエタノール1.75gのテトラヒドロフラン(23mL)溶液を滴下し、引き続き2',4'-ジフルオロアセトフェノン3.0gのテトラヒドロフラン(19mL)溶液を滴下した。室温に昇温し24時間攪拌後、水を注意深く加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物(黄色油状物)2.84gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.63(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.78-3.83(m, 2H), 4.16-4.21(m, 2H), 6.61-6.74(m, 2H), 7.83(dd, J=8.8, 7.2Hz, 1H)

#### 製造例190



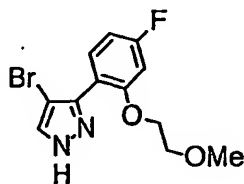
#### 3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例3と同様の方法で、4'-フルオロ-2'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン2.84gから標題化合物2.81g(黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.58(s, 3H), 3.82-3.91(m, 2H), 4.24-4.32(m, 2H), 6.57(d, J=2.0Hz, 1H), 6.70-6.82(m, 2H), 7.59(d, J=2.0Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H)

#### 製造例191



#### 4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H

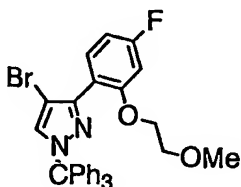
ーピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1*H*-ピラゾール 2.81 g から、標題化合物 3.97 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.57(s, 3H), 3.75-3.90(m, 2H), 4.20-4.35(m, 2H), 6.74(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 6.82(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.05(dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H)

## 製造例 192



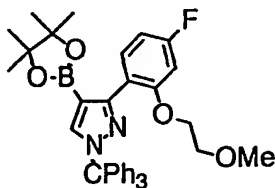
4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1*H*-ピラゾール 3.97 g から、標題化合物 (無色固体) 4.64 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.33(s, 3H), 3.67(t, J=5.2Hz, 2H), 4.08(t, J=5.2Hz, 2H), 6.54-6.72(m, 2H), 7.15-7.36(m, 16H), 7.37(s, 1H)

## 製造例 193



3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-(4,4,5,

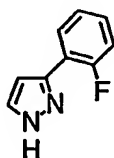
5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1 H-ピラゾール

製造例 185 と同様にして、4-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1 H-ピラゾール 1.5 g から、標題化合物 400 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.18(s, 6H), 1.26(s, 6H), 3.28(s, 3H), 3.55(t, J=5.2Hz, 2H), 3.96(t, J=5.2Hz, 2H), 6.60-6.70(m, 2H), 7.15-7.38(m, 16H), 7.66(s, 1H)

製造例 194



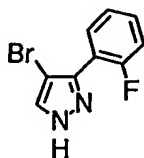
3-(2-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2'-フルオロアセトフェノン 3.25 g から標題化合物 4.17 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.74(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 7.17(ddd, J=11.6, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.21(ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.66(d, J=2.0Hz, 1H), 7.82(ddd, J=7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H)

製造例 195



4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール

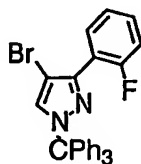
製造例 8 と同様にして、3-(2-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール

4.17 g から、標題化合物 6.04 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.21(ddd,  $J=11.2, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.27(ddd,  $J=8.0, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.89(ddd,  $J=8.0, 8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 196



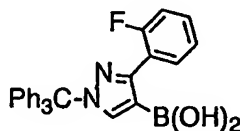
#### 4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 6.04 g から、標題化合物 (微黄色固体) 7.41 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.09-7.40(m, 18H), 7.42(s, 1H), 7.47(ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 197



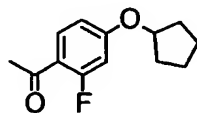
#### 3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 2.0 g から標題化合物 0.79 g (無色アモルファス) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.23(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.41(m, 18H), 7.46(ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71(s, 1H)

#### 製造例 198



#### 4'-シクロペンチルオキシ-2'-フルオロアセトフェノン

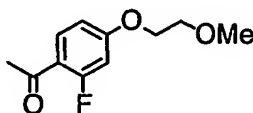


4'-ヒドロキシ-2'-フルオロアセトフェノン 2.5 g、臭化シクロペンタン 2.0 mL 及び炭酸セシウム 7.9 g のアセトニトリル (35 mL) 懸濁液を 1 時間加熱還流後、70℃で 15 時間加熱した。さらに、臭化シクロペンタン 1.0 mL を加え 3 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去してクルードの標題化合物 (黄色油状物) 3.65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.57-2.00(m, 8H), 2.58(d, J=5.2Hz, 3H), 4.75-4.83(m, 1H), 6.57(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

製造例 199



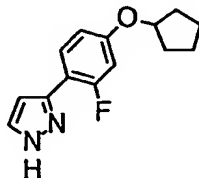
2'-フルオロ-4'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン

4'-ヒドロキシ-2'-フルオロアセトフェノン 2.52 g、2-ブロモエチルメチルエーテル 1.9 mL から製造例 198 と同様にして標題化合物 (黄色油状物) 3.27 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.59(d, J=5.2Hz, 3H), 3.45(s, 3H), 3.74-3.79(m, 2H), 4.13-4.19(m, 2H), 6.55(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.76(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

製造例 200



3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

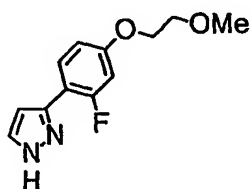
製造例 3 と同様の方法で、4'-シクロペンチルオキシ-2'-フルオロアセトフェ

ノン 3. 65 g から標題化合物 3. 47 g (黄色油状物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.58-1.99(m, 8H), 4.72-4.82(m, 1H), 6.61(dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.68(dd,  $J=13.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.73(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.71(m, 2H)

製造例 201



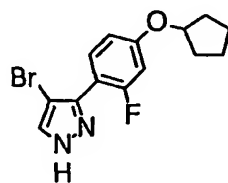
3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2'-フルオロ-4'-(2-メトキシエトキシ)アセトフェノン 3. 27 g から標題化合物 3. 48 g (黄色油状物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.46(s, 3H), 3.74-3.79(m, 2H), 4.12-4.17(m, 2H), 6.63(dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.74(dd,  $J=13.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.80(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.62(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.69(dd,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H)

製造例 202



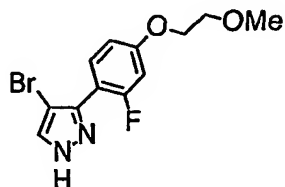
4-ブロモ-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 3. 47 g から、クルードの標題化合物 5. 42 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.50-2.02(m, 8H), 4.74-4.85(m, 1H), 6.70(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.77(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

### 製造例 203



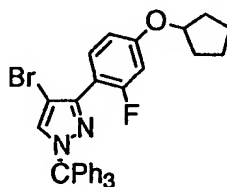
#### 4-ブromo-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール 3.48 g から、クルードの標題化合物 5.01 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.46(s, 3H), 3.74-3.80(m, 2H), 4.13-4.18(m, 2H), 6.78(dd, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 6.84(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.80(dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H)

### 製造例 204



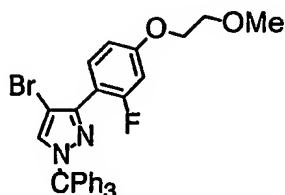
#### 4-ブromo-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブromo-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 5.42 g から、標題化合物 (微黄色固体) 5.52 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.45-1.98(m, 8H), 4.70-4.78(m, 1H), 6.61-6.69(m, 2H), 7.14-7.37(m, 16H), 7.38(s, 1H)

製造例 205



4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール 5.01 g から、標題化合物（無色アモルファス）3.79 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.45(s, 3H), 3.72-3.77(m, 2H), 4.09-4.14(m, 2H), 6.67-6.76(m, 2H), 7.02-7.42(m, 17H)

製造例 206



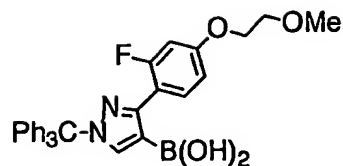
3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様に、4-ブロモ-3-(4-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 500 mg から標題化合物 118 mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.45-1.98(m, 8H), 4.70-4.78(m, 1H), 6.62-6.71(m, 2H), 7.14-7.41(m, 16H), 7.69(s, 1H)

## 製造例 207



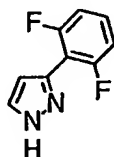
3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-トリチル-1H-ピラゾール 500 mg から標題化合物 147 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.45(s, 3H), 3.68-3.80(m, 2H), 4.08-4.18(m, 2H), 6.67-6.80(m, 2H), 7.10-7.41(m, 16H), 7.69(s, 1H)

## 製造例 208



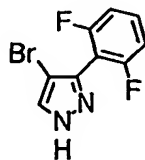
3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2',6'-ジフルオロアセトフェノン 5.0 g から標題化合物 5.62 g (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.83(dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H), 6.99-7.08(m, 2H), 7.28(dddd, J=8.0, 8.0, 6.0, 6.0Hz, 1H), 7.71(d, J=2.0Hz, 1H)

## 製造例 209



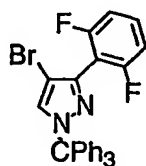
4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール  
5.62 g から、クルードの標題化合物 10.11 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.99-7.07(m, 2H), 7.42(dddd, J=8.4, 8.4, 6.4, 6.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H)

## 製造例 210

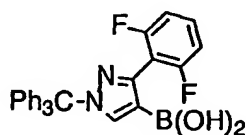
4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-  
1H-ピラゾール 10.11 g から、標題化合物 (微黄色固体) 9.84 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-6.98(m, 2H), 7.11-7.38(m, 16H), 7.45(s, 1H)

## 製造例 211

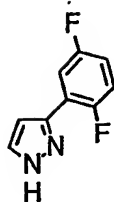
3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロ  
ン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-  
トリチル-1H-ピラゾール 3.0 g から標題化合物 1.0 g (無色結晶) を得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.19(s, 1H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.12-7.38(m, 16H), 7.73(s, 1H)

## 製造例 2 1 2

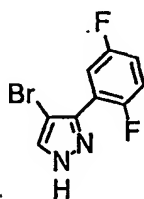
3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 3 と同様の方法で、2', 5'-ジフルオロアセトフェノン 5.2 g から標題化合物 5.64 g (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.71-6.83(m, 1H), 6.92-7.03(m, 1H), 7.06-7.17(m, 1H), 7.48-7.63(m, 1H), 7.66(d, J=2.4Hz, 1H)

## 製造例 2 1 3

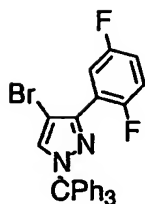
4-ブromo-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 8 と同様にして、3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール 5.64 g から、クルードの標題化合物 11.83 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.05-7.22(m, 2H), 7.50-7.66(m, 1H), 7.68(s, 1H)

## 製造例 2 1 4



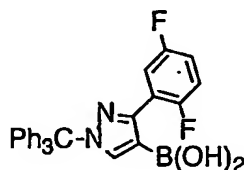
4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

製造例 15 と同様の方法で、4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 11.53 g から、標題化合物 (微黄色固体) 6.07 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.90-7.12(m, 2H), 7.13-7.40(m, 16H), 7.42(s, 1H)

製造例 215



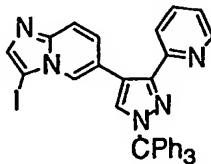
3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸

製造例 25 と同様にして、4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール 6.07 g から標題化合物 1.68 g (淡茶色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.16(s, 1H), 6.90-7.40(m, 18H), 7.70(s, 1H)

製造例 216



3-ヨード-6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール



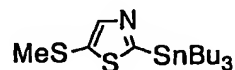
ルー4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

6-[3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチルー1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 181 化合物) 231mg から製造例 39 と同様の反応により、標題化合物 218mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

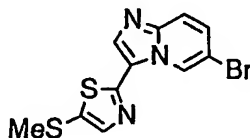
δ: 7.12(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 7.23-7.38(m, 15H), 7.46(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.67(ddd, J=8.0, 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.79(dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.55(m, 1H), 8.68(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 製造例 217

5-メチルスルファニルー2-トリブチルスタニルチアゾール

5-メチルスルファニルチアゾール [ D.S. Noyce, S.A. Fike J. Org. Chem., 38, 3318 (1973) 記載化合物 ] 979mg から製造例 46 と同様の条件で、標題化合物の粗生成物 2.96g を濃緑色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 製造例 218

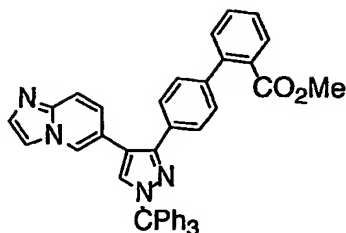
6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

5-メチルスルファニルー2-トリブチルスタニルチアゾール (製造例 217 化合物) 1.5g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 49 化合物) 1.32g から製造例 57 と同様の反応により、標題化合物 538mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.54(s, 3H), 7.42(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.61(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.06(s, 1H), 9.82(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 2 1 9



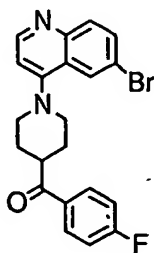
4'-(4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 217mg、4'-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 174 化合物) 845mg から製造例 51 と同様の反応により、標題化合物 144mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.66(s, 3H), 7.10(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.44-7.58(m, 5H), 7.60(d, J=1.2Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 7.66(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.05(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 2 2 0



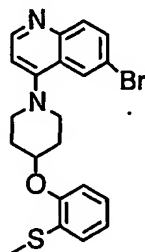
[1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-(4-フルオロフェニル)メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン120mgと(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩130mgから、製造例82と同様にして標題化合物43mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.24(m, 4H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.44-3.59(m, 1H), 3.62-3.70(m, 2H), 6.89(d, J=5.0Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.72(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.92(d, J=9.2Hz, 1H), 8.01-8.06(m, 2H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=5.0Hz, 1H)

製造例221



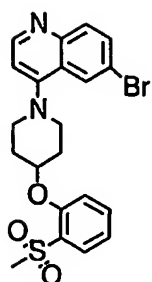
6-ブロモ-4-[4-(2-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン600mgと4-[2-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピペリジン・塩酸塩670mgから製造例82と同様の方法により、標題化合物743mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.15-2.29(m, 4H), 2.44(s, 3H), 3.16-3.21(m, 2H), 3.48-3.54(m, 2H), 4.68-4.75(m, 1H), 6.91-6.93(m, 2H), 6.99(td, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.71(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.72(d, J=4.4Hz, 1H)

製造例222



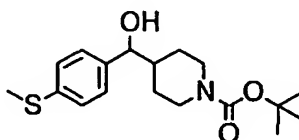
6-ブロモ-4-[4-(2-メチルスルホニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] キノリン

製造例221で得られた6-ブロモ-4-[4-(2-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] キノリン743mgとオキソン2.1gから、製造例43と同様の方法により、標題化合物351mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.22-2.39(m, 4H), 3.17-3.24(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.50-3.59(m, 2H), 4.86-4.91(m, 1H), 6.95(d, J=5.0Hz, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.58-7.63(m, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.74(d, J=5.0Hz, 1H)

製造例223



4-[ヒドロキシ-(4-メチルスルファニルフェニル)-メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

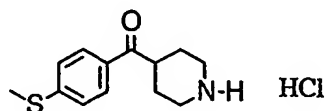
1-ブロモ-4-メチルスルファニルベンゼン380mgを無水テトラヒドロフラン10mLに溶かし、-70℃で1.59Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液1.24mLを滴下した。1時間攪拌後、4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル400mgの無水テトラヒドロフラン溶液3mLを滴下し-70℃で2時間攪拌した。徐々に0℃まで昇温させて、水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 150 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.06-1.29(m, 3H), 1.44(s, 9H), 1.67-1.77(m, 1H), 1.93-1.97(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.52-2.66(m, 2H), 4.00-4.40(m, 2H), 4.45(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.20-7.25(m, 4H)

#### 製造例 224



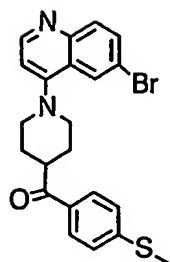
(4-メチルスルファニルフェニル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩

4-[ヒドロキシ(4-メチルスルファニルフェニル)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル（製造例 223 化合物）150 mg をジクロロメタン 4 mL に溶解し、-70℃でオキサリルクロリド 0.047 mL のジクロロメタン溶液 2 mL を滴下した。1 時間攪拌後、ジメチルスルフォキシド 0.079 mL のジクロロメタン溶液 2 mL を滴下し-70℃で 2 時間攪拌した。トリエチルアミン 0.3 mL を加えて室温まで昇温し、水を加えてジクロロメタンにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥して溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、4-(4-メチルスルファニルベンゾイル) ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 99 mg を無色オイルとして得た。これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 5 mL を加えて 1 時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物 74 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.69-1.80(m, 2H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.98-3.06(m, 2H), 3.26-3.38(m, 2H), 3.67-3.76(m, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.91-7.96(m, 2H), 8.79 (brs, 2H)

#### 製造例 225



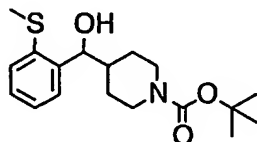
〔1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル〕-(4-メチルスルファニルフェニル) メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 70 mg と (4-メチルスルファニルフェニル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 224 化合物) 74 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 57 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.24(m, 4H), 2.55(s, 3H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.46-3.52(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H), 6.89(d, J=4.8Hz, 1H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.72(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.90-7.94(m, 3H), 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 226



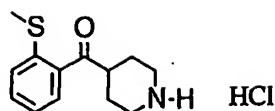
4-〔ヒドロキシ-(2-メチルスルファニルフェニル)-メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

1-ブロモ-2-メチルスルファニルベンゼン 570 mg と 4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 600 mg から、製造例 223 と同様の方法により、標題化合物 150 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.24-1.50(m, 3H), 1.41(s, 9H), 1.79-1.87(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.52-2.68(m, 2H), 4.00-4.40(m, 2H), 4.92(dd, J=6.2, 4.0Hz, 1H), 7.17-7.30(m, 3H), 7.40-7.44(m, 1H)

## 製造例 2 2 7

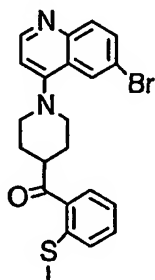


(2-メチルスルファニルフェニル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩  
 4- [ヒドロキシ- (2-メチルスルファニルフェニル) -メチル] -ピペリジン  
 -1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (製造例 2 2 6 化合物) 5 3 5 m g から製  
 造例 2 2 4 と同様の方法で反応させ、標題化合物 2 3 3 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.69-1.80(m, 2H), 1.84-1.96(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.94-3.06(m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H),  
 3.64-3.73(m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.94-7.97 (m,  
 1H)

## 製造例 2 2 8



[1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (2-メチル  
スルファニルフェニル) メタノン

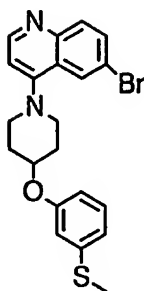
6-ブロモ-4-クロロキノリン 2 2 0 m g と (2-メチルスルファニルフェニル)  
 ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 2 2 7 化合物) 2 3 3 m g  
 から製造例 8 2 と同様の方法で反応させ、標題化合物 1 7 6 m g を淡黄色結晶とし  
 て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.24(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.94-3.01(m, 2H), 3.43-3.51(m, 1H), 3.60-3.66(m, 2H),  
 6.88(d, J=5.0Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.39(d, J=7.2Hz, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.70-

7.75(m, 2H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.4Hz, 1H), 8.72(d, J=5.0Hz, 1H)

### 製造例 2 2 9



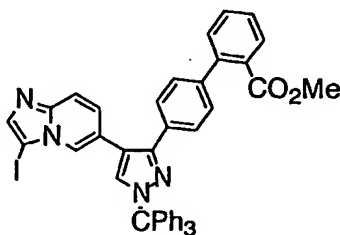
### 6-ブロモ-4-[4-(3-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 98 mg と 4-(3-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 100 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 96 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.09-2.17(m, 2H), 2.22-2.30(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.13-3.19(m, 2H), 3.43-3.50(m, 2H), 4.58-4.64(m, 1H), 6.73-6.76(m, 1H), 6.85-6.88(m, 2H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.23(t, J=8.0Hz, 1H), 7.72(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.92(d, J=9.0Hz, 1H), 8.15(d, J=2.2Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

### 製造例 2 3 0



### 4'-[4-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル]ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエス



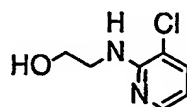
テル

4' - (4-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル-1-トリチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ビフェニル-2-カルボン酸 メチルエステル (製造例 2 1 9 化合物) 1 4 2 m g から製造例 3 9 と同様の反応により、標題化合物 1 3 4 m g を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.66(s, 3H), 7.15(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 9H), 7.36(m, 11H), 7.48(s, 1H), 7.51(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.80(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 8.04(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 2 3 1

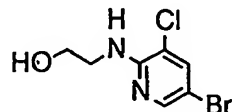
2 - (3-クロロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール

2, 3-ジクロロピリジン 1 1. 4 6 g と 2-アミノエタノール 9. 8 m L を 1 0 0 °C で 2 4 時間加熱した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 2. 1 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63-3.68(m, 2H), 3.84(t, J=4.8Hz, 2H), 4.48(brs, 1H), 5.45(brs, 1H), 6.57(dd, J=8.0, 5.2Hz, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(d, J=5.2Hz, 1H)

## 製造例 2 3 2

2 - (5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール

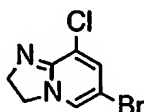
2 - (3-クロロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール 2. 1 g をジクロロメタン

25 mLに溶解し0℃で*N*-ブロモスクシンイミド2.3 gを少量ずつ加えた後、1.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して標題化合物3.17 g (黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63-3.76(m, 2H), 3.86(t, J=4.8Hz, 2H), 5.58(brs, 1H), 7.65(d, J=2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H)

### 製造例 233



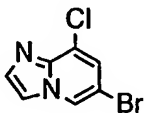
#### 6-ブロモ-8-クロロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

2-(5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジニルアミノ)エタノール3.17 gをキシレン25 mLに懸濁させ、塩化チオニル4.5 mLを室温で滴下し、14時間100℃で加熱した。生じた固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄し標題化合物の塩酸塩2.3 gを得た。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、酢酸エチルおよびジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して標題化合物2.08 g (黄色固体)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.00-4.16(m, 4H), 7.00(d, J=2.0Hz, 1H), 7.08(d, J=2.0Hz, 1H)

### 製造例 234



#### 6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

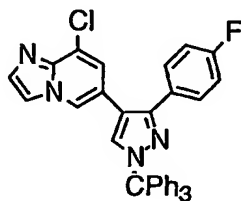
6-ブロモ-8-クロロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン2.08 gをアセトン36 mLに溶解し、二酸化マンガン9.1 gとともに9時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライトを通してろ過し酢酸エチルで洗浄し

た。溶媒を留去して得られた粗成績体をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物1. 27 g（淡黄色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.38(d, J=1.2Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.70(s, 1H), 8.25(d, J=1.2Hz, 1H)

製造例235



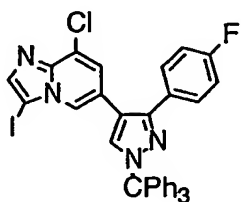
8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例34と同様にして、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン400mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例25化合物）853mgから、標題化合物929mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.95-7.02(m, 2H), 7.14(d, J=1.2Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.54(d, J=1.2Hz, 1H), 7.65(d, J=1.2Hz, 1H), 7.93(d, J=1.2Hz, 1H)

製造例236



8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨドイミダゾ[1,2-a]ピリジン

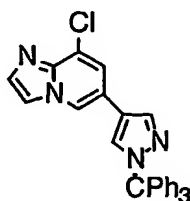
製造例39と同様にして、8-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1

ートリチルー 1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 235 化合物) 929 mg と *N*-ヨードスクシンイミド 395 mg から標題化合物 1.01 g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.98-7.05(m, 2H), 7.22(d, J=1.2Hz, 1H), 7.23-7.30(m, 6H), 7.33-7.41(m, 9H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.89(d, J=1.2Hz, 1H)

製造例 237



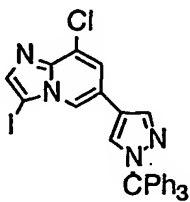
8-クロロ-6-(1-トリチルー 1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 234 化合物) 400 mg、1-トリチルー 1*H*-4-ピラゾリル硼酸 674 mg から、標題化合物 820 mg (白色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.16-7.22(m, 7H), 7.31-7.40(m, 10H), 7.62(s, 1H), 7.65-7.68(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.14-8.18(m, 1H)

製造例 238



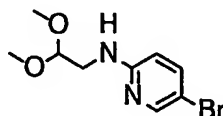
8-クロロ-3-ヨード-6-(1-トリチルー 1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

製造例 39 と同様にして、8-クロロ-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン(製造例 237 化合物) 820 mg から標題化合物 0.86 g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.17-7.24(m, 6H), 7.33-7.40(m, 9H), 7.39(d, J=1.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H)

製造例 239



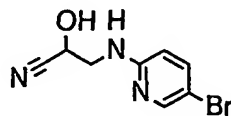
(5-ブロモ-2-ピリジニル)-(2,2-ジメトキシエチル)アミン

2,5-ジブロモピリジン 50 g とアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール 50 mL を 130℃ で 8 時間加熱した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 23.53 g (黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42(s, 6H), 3.45(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 4.53(t, J=5.6Hz, 1H), 4.60-4.72(m, 1H), 6.34(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H)

製造例 240



3-(5-ブロモ-2-ピリジニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピオニトリル(5-ブロモ-2-ピリジニル)-(2,2-ジメトキシエチル)アミン 23.53 g をテトラヒドロフラン 180 mL に溶解し、1N塩酸 180 mL を加え 70℃ で 3.5 時間加熱した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし酢酸エチル

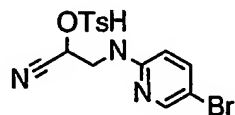
で抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して粗アルデヒド 11.8 g を得た。

引き続き、粗アルデヒドをトルエン 110 mL に溶解し、0℃で 1.0 M ジエチルアルミニウムシアニド-トルエン溶液 83 mL をゆっくり滴下し、さらに室温で 18 時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ不溶物をセライトを通してろ別し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 7.2 g（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.57-3.73(m, 1H), 3.81-3.92(m, 1H), 4.62-4.78(m, 1H), 5.00-5.14(m, 1H), 6.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.08(d, J=2.4Hz, 1H)

#### 製造例 241



トルエン-4-スルホン酸 2-(5-ブロモ-2-ピリジニルアミノ)-1-シアノエチルエステル

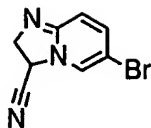
3-(5-ブロモ-2-ピリジニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピオニトリル 7.2 g をジクロロメタン 60 mL に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン 7.8 mL 及び 4-トルエンスルホン酸クロリド 6.3 g を加え、徐々に室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 7.64 g（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 3.66-3.75(m, 1H), 3.91-3.98(m, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 5.39(dd, J=8.0, 3.2Hz, 1H), 6.28(d, J=8.8Hz, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.76(d,

J=8.0Hz, 2H), 8.04(d, J=2.4Hz, 1H)

#### 製造例 2 4 2



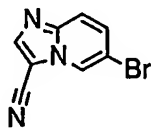
#### 6-ブロモ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル

トルエン-4-スルホン酸 2-(5-ブロモ-2-ピリジニルアミノ)-1-シアノエチルエステル 7.64 g をアセトニトリル 76 mL に溶解し 15 時間加熱還流した。溶媒を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎジクロロメタンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、NHシリカゲルを通してろ過した。溶媒を留去し標題化合物 3.83 g (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.24(dd, J=14.8, 8.4Hz, 1H), 4.33(dd, J=14.8, 12.0Hz, 1H), 4.94(dd, J=12.0, 8.4Hz, 1H), 6.33(d, J=10.0Hz, 1H), 6.85(dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 7.16(d, J=2.0Hz, 1H)

#### 製造例 2 4 3



#### 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル

方法 1) 製造例 2 4 2 で合成した 6-ブロモ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル 3.83 g を 1,4-ジオキサン 34 mL に溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 4.3 g と共に 90℃ で 2 時間加熱した。酢酸エチルで希釈後、セライトを通して不溶物をろ別し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、NHシリカゲルを通してろ過した。溶媒を留去し標

題化合物 3. 24 g (茶色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.53(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.51-8.54(m, 1H)

方法 2) 6-ブロモ-3-ヨロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例 49 化合物) 80 g をテトラヒドロフラン 500 mL に溶解し、0℃で 1.0 M 臭化イソプロピルマグネシウム-テトラヒドロフラン溶液 273 mL をゆっくり滴下し 30 分攪拌後、4-トルエンスルホニルシアニド 68 g のテトラヒドロフラン溶液 380 mL を 1 時間かけてゆっくり滴下し、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで希釈後、セライトろ過した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、NH シリカゲルを通してろ過した。溶媒を留去し得られた固体をジエチルエーテルで粉砕しろ取後、ヘキサンで洗浄し標題化合物 39.4 g (茶色固体) を得た。

製造例 244



6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシアミジン

6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル 39.4 g をトルエン 710 mL 及びメタノール 90 mL 混合溶媒に懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 13.6 g およびカリウム t-ブチルオキシド 22 g と共に 2.5 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる固体をメタノールに懸濁し、水を加えた。生じた沈殿物をろ取し、水で洗浄後乾燥することにより標題化合物 35.3 g (茶褐色固体) を不純物との混合物として得た。

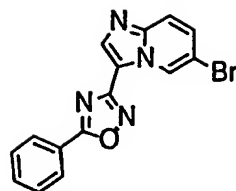
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.12(brs, 2H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.59(d,



$J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 9.95(s, 1H)

#### 製造例 2 4 5



#### 6-ブロモ-3-(5-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

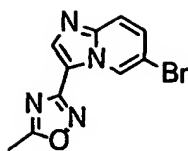
6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）34 mg をジクロロメタン 1 mL に懸濁し、0℃でジイソプロピルエチルアミン 35  $\mu\text{L}$  及び塩化ベンゾイル 17  $\mu\text{L}$  を加え 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去し中間体 43 mg を得た。

引き続き、得られた中間体をテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、1.0 M フッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 0.12 mL を滴下し室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 13 mg（黄色固体）を得た。

#### $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.49(dd,  $J=9.6$ , 2.0Hz, 1H), 7.56-7.68(m, 3H), 7.69(dd,  $J=9.6$ , 0.8Hz, 1H), 8.23-8.29(m, 2H), 8.47(s, 1H), 8.41-8.45(m, 1H)

#### 製造例 2 4 6



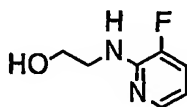
6-ブロモ-3-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例245と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例244化合物）120mgからアシル化剤に無水酢酸53 $\mu$ Lを用いて反応を行い、標題化合物33mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.71(s, 3H), 7.47(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 9.34(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例247



2-(3-フルオロ-2-ピリジニルアミノ)エタノール

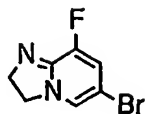
2-クロロ-3-アミノピリジン12.8gを60%ヘキサフルオロリン酸水溶液120mLに懸濁し、0℃で亜硝酸ナトリウム9.0gを少量ずつ加えると結晶が析出した。結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、ジアソニウム塩15.75gを得た。

引き続き、ジアソニウム塩をキシレン100mLに懸濁し85℃で3時間加熱した後、トリエチルアミン28mLを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、シリカゲルを通してろ過した。酢酸エチルを留去し、得られるキシレン溶液に、2-アミノエタノール6.0mLを加え130℃で10時間加熱した。以下製造例231と同様の操作を行い標題化合物385mg（黄色油状物）を混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.60-3.68(m, 2H), 3.84(t, J=4.8Hz, 2H), 6.52-6.60(m, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.80-7.85(m, 1H)

製造例 2 4 8



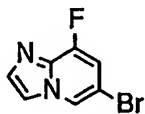
6-ブロモ-8-フルオロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 2 3 2 と同様にして、製造例 2 4 7 で得られた 2-(3-フルオロ-2-ピリジニルアミノ) エタノール 3 8 5 m g から 2-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イルアミノ) エタノール 2 4 5 m g を混合物として得た。引き続き、製造例 2 3 3 と同様にして標題化合物 8 7 m g (黄色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.97-4.17(m, 4H), 6.63(dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 6.98(d, J=2.0Hz, 1H)

製造例 2 4 9



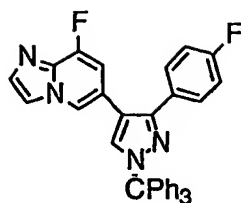
6-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 2 3 4 と同様にして、6-ブロモ-8-フルオロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 8 7 m g から標題化合物 4 6 m g (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.03(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.63(d, J=3.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.12-8.15(m, 1H)

製造例 2 5 0



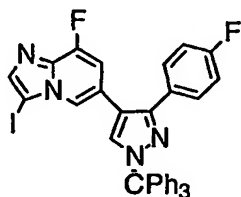
8-フルオロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例34と同様にして、6-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン46mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例25化合物）115mgから、標題化合物110mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.75(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 6.96-7.03(m, 2H), 7.21-7.29(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.55(dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H), 7.63(d, J=1.2Hz, 1H), 7.84(d, J=1.6Hz, 1H)

製造例251



8-フルオロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

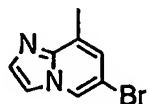
製造例39と同様にして、8-フルオロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例250化合物）110mgから標題化合物118mgを白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.86(dd, J=10.8, 1.2Hz, 1H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.22-7.30(m, 6H), 7.32-7.42(m, 9H),

7.43-7.48(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.80(d, J=1.2Hz, 1H)

#### 製造例 2 5 2



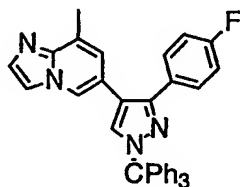
#### 6-ブロモ-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

M. Yamanaka et. al., Chem. Pharm. Bull., 39, 1556 (1991) に記載される方法に準じ、2-アミノ-3-メチル-5-ブロモピリジン 5.0 g から標題化合物 6.17 g (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.61(s, 3H), 7.06(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.61(s, 1H), 8.17(s, 1H)

#### 製造例 2 5 3



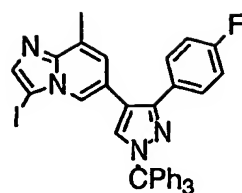
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 4 と同様にして、6-ブロモ-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 396 mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 925 mg から、標題化合物 813 mg (無色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.84(brs, 1H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.21-7.28(m, 6H), 7.31-7.38(m, 9H), 7.39(s, 1H), 7.46-7.51(m, 3H), 7.59(d, J=1.6Hz, 1H), 7.88(brs, 1H)

#### 製造例 2 5 4



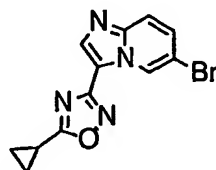
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 と同様にして、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 253 化合物）813mg から標題化合物 904mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.88-6.92(m, 1H), 6.94-7.02(m, 2H), 7.23-7.30(m, 6H), 7.32-7.40(m, 9H), 7.44-7.50(m, 3H), 7.65(d, J=1.6Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H)

製造例 255



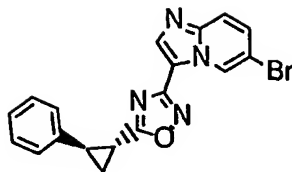
6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-  
イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）295mg からアシル化剤にシクロプロパンカルボニルクロリド 0.115mL を用いて反応を行い、標題化合物 170mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.27-1.42(m, 4H), 2.26-2.34(m, 1H), 7.44(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 9.31(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 2 5 6



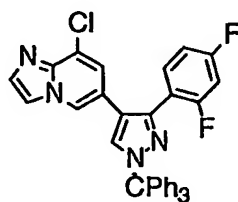
6-ブロモ-3-[5-(2-フェニルシクロプロピル)-[1,2,4]オキサジ  
アゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 2 4 5 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）202mg からアシル化剤にトランス-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリド 0.14mL を用いて反応を行い、標題化合物 115mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.78(ddd, J=8.8, 6.8, 5.2Hz, 1H), 1.97(ddd, J=8.8, 5.2, 5.2Hz, 1H), 2.55(ddd, J=8.8, 5.2, 4.4Hz, 1H), 2.85(ddd, J=8.8, 6.8, 4.4Hz, 1H), 7.16-7.38(m, 5H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 9.33(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 2 5 7



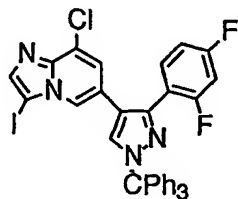
8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-  
4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 4 と同様にして、6-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 2 3 4 化合物）200mg、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 1 7 2 化合物）1.2g から、標題化合物 301mg（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.76-6.83(m, 1H), 6.87-6.94(m, 1H), 7.08(d, J=1.2Hz, 1H), 7.17-7.27(m, 6H), 7.30-7.47(m, 10H), 7.50(d, J=1.2Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.61-7.64(m, 1H), 7.82-7.85(m, 1H)

## 製造例 258



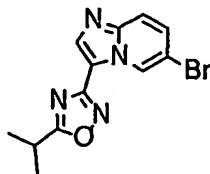
8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 と同様にして、8-クロロ-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン（製造例 257 化合物）301mg から標題化合物 337mg を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.79-6.86(m, 1H), 6.90-6.97(m, 1H), 7.19(d, J=1.2Hz, 1H), 7.22-7.50(m, 16H), 7.59(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.78(d, J=1.2Hz, 1H)

## 製造例 259



6-ブロモ-3-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）510mg からアシル

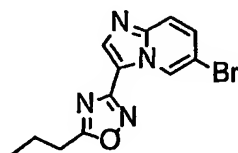


化剤にイソ酪酸クロリド 0.25 mL を用いて反応を行い、標題化合物 238 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49(d, J=6.8Hz, 6H), 3.27-3.39(m, 1H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.35(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 260



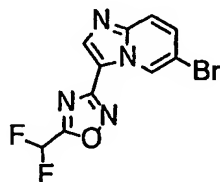
6-ブロモ-3-(5-プロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン (製造例 244 化合物) 510 mg からアシル化剤に酪酸クロリド 0.25 mL を用いて反応を行い、標題化合物 167 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.08(t, J=7.2Hz, 3H), 1.89-1.99(m, 2H), 2.97(t, J=7.2Hz, 2H), 7.46(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.35(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 261



6-ブロモ-3-(5-ジフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

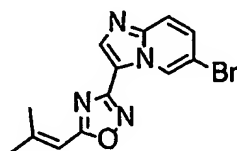
ジフルオロ酢酸 0.14 mL の N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、

*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 2.0 mL, 2-(1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート 715 mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 60 mg を順次加え、さらに 6-ブロモ-*N*-ヒドロキシイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキシアミジン (製造例 244 化合物) 510 mg を加え室温で 1 時間、100℃で 5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標題化合物 258 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92 (t, *J*=52.0Hz, 1H), 7.52(dd, *J*=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, *J*=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 9.29(dd, *J*=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 262



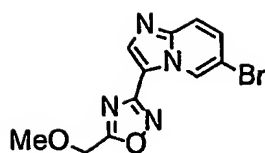
6-ブロモ-3-[5-(2-メチルプロペニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

製造例 245 と同様にして、6-ブロモ-*N*-ヒドロキシイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキシアミジン (製造例 244 化合物) 300 mg からアシル化剤に 3,3-ジメチルアクリル酸クロリド 0.16 mL を用いて反応を行い、標題化合物 91 mg (無色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.11(s, 3H), 2.39(s, 3H), 6.33-6.37(m, 1H), 7.45(dd, *J*=9.6, 2.4Hz, 1H), 7.66(dd, *J*=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.40(dd, *J*=2.4, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 263



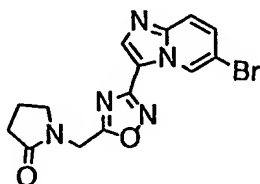
6-ブロモ-3-(5-メトキシメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例244化合物）300mg、4Åモレキュラーシーブス粉末1.5gおよび60%水素化ナトリウム60mgのテトラヒドロフラン5mL懸濁液を50℃で30分攪拌後、メトキシ酢酸エチルエステル0.21mLを加え2時間加熱還流した。水および酢酸エチルで希釈しセライトを通してろ過後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し標題化合物135mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.59(s, 3H), 4.80(s, 2H), 6.33-6.37(m, 1H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 9.34(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例264



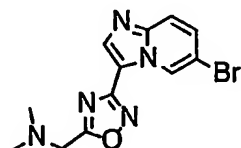
1-[3-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-5-イルメチル]-ピロリジン-2-オン

製造例263と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例244化合物）300mgからアシル化剤に2-オキソ-1-ピロリジン酢酸メチルエステル0.24mLを用いて反応を行い、標題化合物160mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.12-2.24(m, 2H), 2.47-2.56(m, 2H), 3.58-3.65(m, 2H), 4.84(s, 2H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.30(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 2 6 5



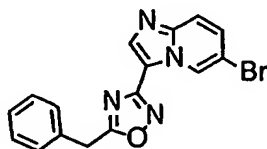
3-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル) - [1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル]-ジメチルアミン

製造例 2 6 3 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）310mg からアシル化剤に *N,N*-ジメチルグリシン エチルエステル 0.26mL を用いて反応を行い、標題化合物 159mg（無色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.45(s, 6H), 3.91(s, 2H), 7.47(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 9.35(brs, 1H)

#### 製造例 2 6 6



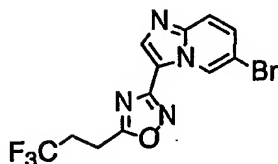
3-(5-ベンジル- [1,2,4]オキサジアゾール-3-イル) - 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 2 6 3 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 2 4 4 化合物）690mg からアシル化剤にフェニル酢酸 メチルエステル 0.66mL を用いて反応を行い、標題化合物 348mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 4.34(s, 2H), 7.29-7.43(m, 5H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.32(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 267



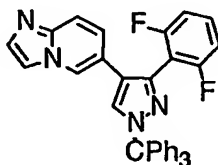
6-ブロモ-3-[5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）600 mg からアシル化剤に 4,4,4-トリフルオロ酢酸 エチルエステル 600 mg を用いて反応を行い、標題化合物 423 mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.72-2.87(m, 2H), 3.27(t, J=8.0Hz, 2H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=9.6Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 9.31(d, J=2.0Hz, 1H)

#### 製造例 268



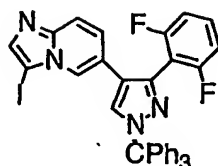
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.0 g、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 211 化合物）4.0 g から、標題化合物 2.89 g（淡黄色アモルファス）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.86-6.95(m, 2H), 6.97(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.21-7.51(m, 19H), 7.56(s, 1H), 7.90-7.93(m, 1H)

製造例 269



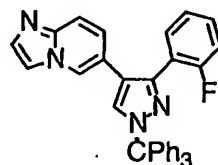
6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 と同様にして、6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 268 化合物) 2.89 g と N-ヨードスクシンイミド 1.2 g から標題化合物 3.08 g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.90-7.00(m, 2H), 7.09(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.42(m, 16H), 7.46(d, J=9.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.85-7.88(m, 1H)

製造例 270



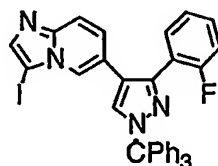
6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 34 と同様にして、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.0 g、3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 197 化合物) 4.0 g から、標題化合物 2.49 g (淡黄色アモルファス) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.96(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.14(ddd, J=8.0, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.22-7.40(m, 17H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.56(d, J=0.8Hz, 1H), 7.90-7.93(m, 1H)

### 製造例 271



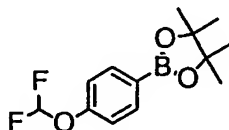
6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 と同様にして、6-[3-(2-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 270 化合物) 2.49 g と *N*-ヨードスクシンイミド 1.2 g から標題化合物 2.73 g を淡茶褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.92-7.10(m, 2H), 7.14-7.20(m, 1H), 7.24-7.43(m, 16H), 7.44-7.50(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.85-7.89(m, 1H)

### 製造例 272



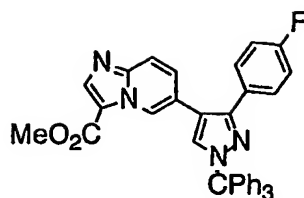
2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン

製造例 185 と同様にして、4-(ジフルオロメトキシ)ブロモベンゼン 3.0 g から、標題化合物 2.83 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.35(s, 12H), 6.54(t, J=73.2Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 273



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例39化合物) 2.5gの無水テトラヒドロフラン溶液20mLを窒素気流中ドライアイス-アセトン浴で-70℃以下に冷却し、n-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液)3mLを徐々に加えた。同条件下で50分攪拌した後適量のドライアイスを加え、徐々に室温まで昇温させながら一夜攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層を分取した。有機層をさらに1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、合わせた水層を冷却しながら塩化アンモニウムで中和した。

この水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸の粗生成物2.18gを淡褐色アモルファスとして得た。このカルボン酸とジメチル硫酸0.38mL、炭酸水素ナトリウム650mg、アセトン30mLの混合物を4時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物742mgを無色アモルファスとして得た。

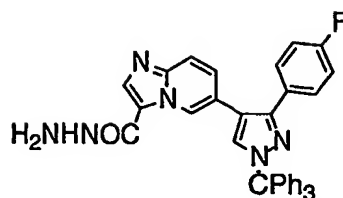
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.89(s, 3H), 6.96(t, J=8.8Hz, 2H), 7.25(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 2H), 7.47(s, 1H),



7.62(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 9.20(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 274



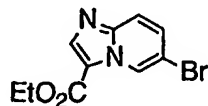
6-[[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド

6-[[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (製造例 273 化合物) 740 mg、ヒドラジン-水和物 0.32 mL、エタノール 20 mL の混合物を 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 283 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.04(br, 2H), 6.95(t, J=8.8Hz, 2H), 7.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.30(brs, 1H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.59(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 9.31(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 275



6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

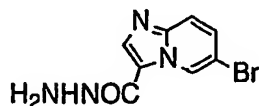
6-ブロモ-3-エトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 49 化合物) 9.69 g、無水テトラヒドロフラン 450 mL の混合物を窒素気流中氷水冷却下に、臭化イソプロピルマグネシウム (0.75 M テトロヒドロフラン溶液) 4.5 mL を徐々に加えた。次いでこの反応液を室温に戻して 1.5 時間攪拌した。反応液を

ドライアイス-アセトン浴で $-60^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却し、クロロ炭酸エチル 4.5 mL の無水テトラヒドロフラン溶液 50 mL を 30 分で滴下して $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 5.09 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.43(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.43(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.49(dd,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63(dd,  $J=9.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.27(s, 1H), 9.49(dd,  $J=2.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 276



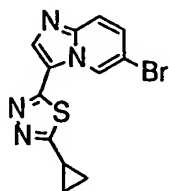
#### 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 1.94 g、ヒドラジン-水和物 6 mL、エタノール 20 mL の混合物を 1 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取してエタノールで洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥し標題化合物 1.71 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$ : 4.50(brs, 2H), 7.59(dd,  $J=9.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72(dd,  $J=9.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.30(s, 1H), 9.62(dd,  $J=2.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 9.86(brs, 1H)

#### 製造例 277



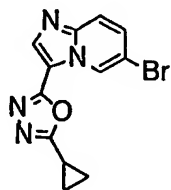
6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド（製造例 276 化合物）510mg、炭酸水素ナトリウム202mg、テトラヒドロフラン 15mL、水15mLの混合物に、室温でシクロプロパンカルボニルクロリド0.22mLを加え一夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム、食塩、テトラヒドロフランを加えて有機層を分取した。水層をさらにテトラヒドロフランで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。シクロプロパンカルボン酸 N'-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジドの粗生成物606mgを淡褐色結晶として得た。このカルボン酸ヒドラジド体200mg、Lawesson's 試薬250mg、無水トルエン20mLの混合物を1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物48mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.21-1.33(m, 4H), 2.45(m, 1H), 7.47(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 9.89(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 278



6-ブロモ-3-(5-シクロプロピル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

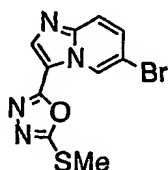
製造例 277 の合成過程で得られたシクロプロパンカルボン酸 N'-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジドの粗生成物20

0 mg、オキシ塩化リン 3 mL、アセトニトリル 5 mL の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて氷水及び飽和炭酸水素ナトリウムの混合物に注いだ。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 50 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.25(m, 4H), 2.28(m, 1H), 7.50(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 9.60(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 279



#### 6-ブロモ-3-（5-メチルスルファニル〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

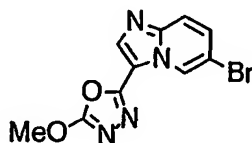
6-ブロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド（製造例 276 化合物）1 g、二硫化炭素 0.24 mL、水酸化ナトリウム 157 mg、エタノール 15 mL、水 15 mL の混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を氷水及び飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物に注ぎ析出した結晶を濾取した。濾液に 1 N 塩酸を加えてさらに結晶を濾取した。合わせた結晶を真空ポンプで減圧乾燥し、5-（6-ブロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル）〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-チオール粗生成物 1.12 g を淡褐色結晶として得た。このチオール体 258 mg、炭酸カリウム 242 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL の混合物に、窒素気流中氷水冷却下でよう化メチル 60 μL を加え 10 分攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。

得られた残渣にヘキサンを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。標題化合物 245 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.81(s, 3H), 7.52(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 9.55(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 280



6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

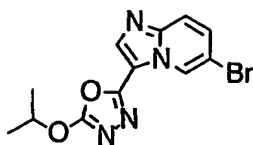
6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例279化合物) 981 mg、ジクロロメタン 30 mL の混合物に氷水冷却下 m-クロロ過安息香酸 1.16 g を加え、次いで室温に戻して一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。6-ブロモ-3-(5-メタンスルフィニル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び6-ブロモ-3-(5-メチルスルホニル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジンの混合物の粗生成物 995 mg を淡褐色結晶として得た。この混合物 150 mg、メチルアミン(30%メタノール溶液) 90 μL、メタノール 10 mL の混合物を室温で 10 分攪拌した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 121 mg を白

色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.28(s, 3H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 9.50(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 281



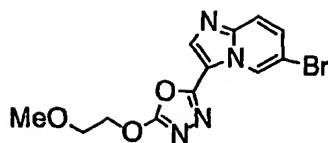
#### 6-ブロモ-3-(5-イソプロポキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 280 の合成過程で得られた 6-ブロモ-3-(5-メタンスルフィニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン及び 6-ブロモ-3-(5-メチルスルホニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの混合物の粗生成物 60 mg、イソプロピルアルコール 2 mL、トリエチルアミン 0.3 mL、無水テトラヒドロフラン 3 mL の混合物を一夜加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 33 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.54(d, J=6.4Hz, 6H), 5.24(m, 1H), 7.48(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 9.52(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 282



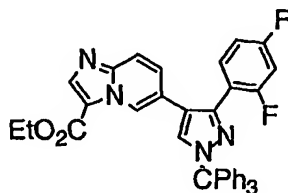
6-ブロモ-3-[5-(2-メトキシエトキシ) [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 280 の合成過程で得られた 6-ブロモ-3-(5-メタンスルフィニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン及び 6-ブロモ-3-(5-メチルスルホニル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの混合物の粗生成物 60 mg、2-メトキシエタノール 2 mL から製造例 281 と同様の反応により、標題化合物 56 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.46(s, 3H), 3.84(m, 2H), 4.73(m, 2H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 9.49(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 283

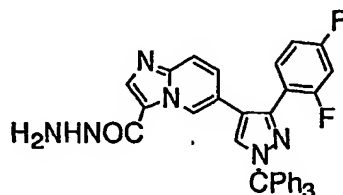


6-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル  
6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル  
 (製造例 275 化合物) 286 mg と 3-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 172 化合物) 1.5 g から製造例 34 と同様の反応により、標題化合物 665 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 1.37(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.35(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.76(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.18(dd,  $J=9.2$ , 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.58(dd,  $J=9.2$ , 0.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 9.13(dd,  $J=1.6$ , 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 284



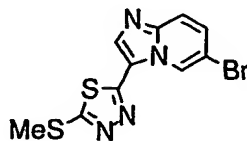
6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド

6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル (製造例 283 化合物) 306 mg から製造例 274 と同様の反応により、標題化合物 195 mg を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 4.01(brs, 2H), 6.75(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.14(dd,  $J=9.2$ , 1.6Hz, 1H), 7.25(m, 6H), 7.35(m, 9H), 7.43(m, 1H), 7.55(dd,  $J=9.2$ , 1.2Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.97(s, 1H), 9.24(dd,  $J=1.6$ , 1.2Hz, 1H)

#### 製造例 285



6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド (製造例 276 化合物) 306 mg、二硫化炭素 195 mg、メタノール 12 mL の混合物



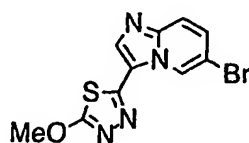
に氷水冷却下水酸化カリウム（粉末）66mgを加え2.5時間撹拌した。次に室温に戻して4時間後、よう化メチル75μLを加えて一夜撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。*N'*-(6-ブロモイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボニル)ヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステルの粗生成物243mgを淡黄色結晶として得た。この化合物と

-トルエンスルホン酸一水和物255mg、トルエン15mLの混合物を1.5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えてさらに炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にした。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物20mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.88(s, 3H), 7.49(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 9.85(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

#### 製造例 286



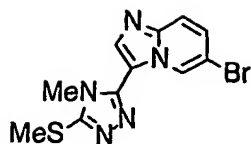
6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン（製造例285化合物）18mgから製造例280と同様の反応により、標題化合物9mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.28(s, 3H), 7.46(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 9.80(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 287



6-ブロモ-3-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

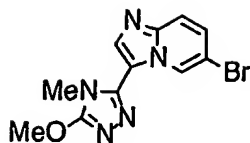
6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸ヒドラジド（製造例 276 化合物）306 mg、エタノール 5 mL の混合物に室温で、イソチオシアン酸メチル 82  $\mu$ L 次いで 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.6 mL を加え 2 日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム及び水を加え、結晶を濾取して水洗後 70℃ で一晩温風乾燥した。結晶に酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションして濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシル)-4-メチルチオセミカルバジドの粗生成物 283 mg を淡褐色結晶として得た。この化合物と 5% 炭酸ナトリウム水溶液 10 mL の混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウムを加え、結晶を濾取して水洗後真空ポンプで減圧乾燥した。5-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-チオンの粗生成物 208 mg を淡黄色結晶として得た。この化合物と炭酸カリウム 187 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 15 mL の混合物に、窒素気流中氷水冷却下でよう化メチル 50  $\mu$ L を加え一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で二回および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 107 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.82(s, 3H), 3.77(s, 3H), 7.45(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.99(s,

1H), 9.75(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 288



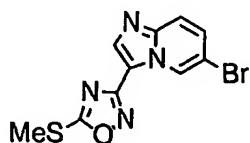
6-ブロモ-3-(5-メトキシ-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例287化合物) 50mgから製造例280と同様の反応により、標題化合物35mgを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.64(s, 3H), 4.25(s, 3H), 7.44(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.62(d, J=9.6Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 9.79(brs, 1H)

### 製造例 289



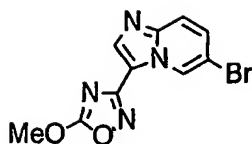
6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン(製造例244化合物) 1.02gから製造例279と同様の反応により、標題化合物77mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.85(s, 3H), 7.44(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 9.84(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 290



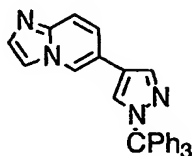
6-ブロモ-3-(5-メトキシ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

6-ブロモ-3-(5-メチルスルファニル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例289化合物)105mgから製造例280と同様の反応により、標題化合物12mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.28(s, 3H), 7.43(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 9.85(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 291



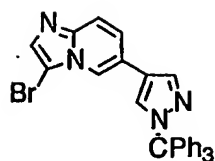
6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例34と同様の方法で、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン4.6gと1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸10gから標題化合物8.9gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.22(m, 6H), 7.24(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.55-7.61(m, 3H), 7.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.91(d, J=0.8Hz, 1H), 8.22(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 292



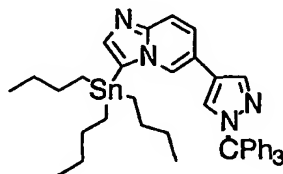
3-ブロモ-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]  
ピリジン

製造例39と同様にして、6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ  
[1,2-a]ピリジン(製造例291化合物)6.4gとN-ブロモスクシンイ  
ミド2.88gから標題化合物6.2g(淡黄色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18-7.23(m, 6H), 7.29(dd, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.33-7.38(m, 9H), 7.58(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.66(d, J=1.0Hz, 1H), 7.95(d, J=1.0Hz, 1H), 8.15(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H)

製造例293



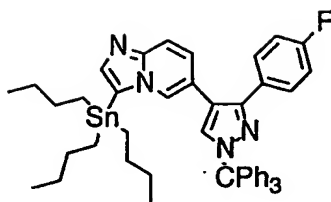
3-(1,1,1-トリブチルスタニル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラ  
ゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例48と同様の反応により、製造例292で得られた3-ブロモ-6-(1-  
トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン5.1gから  
標題化合物6.7gを淡褐色アメ状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.86(t, J=7.2Hz, 9H), 1.16-1.21 (m, 6H), 1.34(sext. J=7.2Hz, 6H), 1.50-1.59 (m, 6H), 7.18-7.24(m, 7H), 7.32-7.37(m, 9H), 7.56(s, 1H), 7.58(d, J=0.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.88(d, J=0.8Hz, 1H), 8.13(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

製造例294



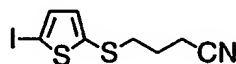
6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -  
3- (1, 1, 1-トリブチルスタニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例48と同様にして、6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (製造例39化合物) 4 gから標題化合物1. 78 gを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.84(t, J=7.2Hz, 9H), 1.00-1.05(m, 6H), 1.21-1.32(m, 6H), 1.41-1.51(m, 6H), 6.94-6.99(m, 2H), 7.04(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.22-7.29(m, 6H), 7.31-7.37(m, 9H), 7.39(s, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.57(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.85-7.87(m, 1H)

製造例295



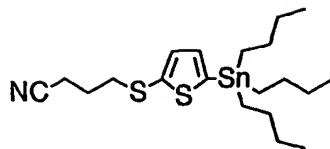
4- [ (5-ヨード-2-チエニル) スルファニル] ブタンニトリル

チオフェン-2-チオール2. 3 g、4-プロモブチロニトリル3. 0 g、炭酸カリウム5. 5 gをN, N-ジメチルホルムアミド中、室温で攪拌して4- (2-チエニルスルファニル) ブタンニトリル3. 4 gを得た。4- (2-チエニルスルファニル) ブタンニトリル3. 4 gをN, N-ジメチルホルムアミド中N-ヨードスクシンイミド5. 4 gと反応させることで、標題化合物5. 5 gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.95(quint., J=7.0Hz, 2H), 2.52(t, J=7.0Hz, 2H), 2.87(t, J=7.0Hz, 2H), 6.83(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H), 7.21(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 296



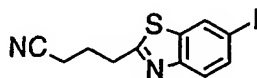
4-[(5-(1,1,1-トリブチルスタニル)-2-チエニル]スルファニル  
ブタンニトリル

製造例 295 で得られた 4-[(5-ヨード-2-チエニル)スルファニル]ブタンニトリル 1.0 g の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液中に -60℃ で臭化イソプロピルマグネシウム (0.75 M テトラヒドロフラン溶液) 5.0 mL を滴下し 1 時間攪拌後、塩化トリブチルスズ 0.88 mL を加え -40℃ で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモン水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、NH シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 1.7 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90(t, J=7.2Hz, 9H), 1.08-1.13 (m, 6H), 1.33(sext. J=7.2Hz, 6H), 1.51-1.60 (m, 6H), 1.94(quint., J=7.0Hz, 2H), 2.53(t, J=7.0Hz, 2H), 2.89(t, J=7.0Hz, 2H), 7.04(d, J=3.6, 0.4Hz, 1H), 7.21(d, J=3.6, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 297



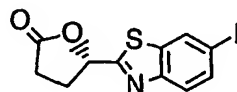
4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル

特開平 5-194440 に記載の方法に準拠して合成した、4-(6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル 1.1 g、亜硝酸イソアミル 2 mL、ヨウ化銅 (I) 0.96 g、ジヨードメタン 2 mL をテトラヒドロフラン中、80℃ で 1 時間加熱した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラムで精製して、標題化合物 888 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.29(quint,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.56(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.26(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.70(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76(dd,  $J=8.8$ , 1.6Hz, 1H), 8.19(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 298



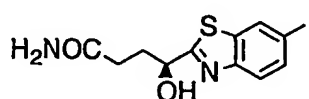
#### (5S)-5-((6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル) テトラヒドロ-2-フラノン

特開平5-194440に記載の方法に準拠して合成した、(5S)-5-((6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル) テトラヒドロ-2-フラノン5.6 gから、製造例297と同様の方法で、標題化合物3.8 gを淡赤橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.64-2.74(m, 3H), 2.82-2.90(m, 1H), 5.81-5.85(m, 1H), 7.75(dd,  $J=8.8$ , 0.4Hz, 1H), 7.80(dd,  $J=8.8$ , 1.6Hz, 1H), 8.27(dd,  $J=1.6$ , 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 299



#### (4S)-4-ヒドロキシ-4-((6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル) ブタンアミド

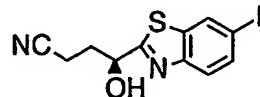
製造例298で得られた(5S)-5-((6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル) テトラヒドロ-2-フラノン750mgをアセトニトリル2mL、テトラヒドロフラン2mLの混合溶媒に溶解し、28%アンモニア水2mLを加え、室温で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出して、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した残渣からエタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物765mgを淡オレンジの結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )



$\delta$ : 2.26-2.36(m, 1H), 2.42-2.51(m, 1H), 2.56(t, J=6.0Hz, 2H), 5.14-5.20(m, 1H), 5.51(bris, 1H), 5.65(bris, 1H), 5.79(d, 4.4Hz, 1H), 7.69(d, J=8.8Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H)

### 製造例 300



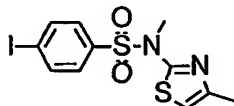
(4S)-4-ヒドロキシ-4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンニトリル

製造例 299 で得られた (4S)-4-ヒドロキシ-4-(6-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ブタンアミド 556 mg、ピリジン 0.25 mL のテトラヒドロフラン溶液中に氷冷下で、無水トリフルオロ酢酸 0.33 mL を加え、2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NH シリカゲルクロマトで精製した。エタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 390 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.20-2.30(m, 1H), 2.37-2.47(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.22(d, J=5.2Hz, 1H), 5.19-5.25(m, 1H), 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H)

### 製造例 301



N1-メチル-N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド

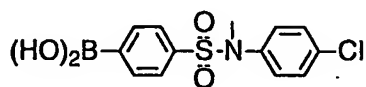
4-ヨードベンゼンスルホンクロリドと 2-アミノ-4-メチルチアゾールをピリジン中で反応させて得られた N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド 760 mg をメタノール 5 mL,

テトラヒドロフラン 3 mL の混合溶媒に溶かし、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液) 1.1 mL を加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、NH シリカゲルカラムで精製して、標題化合物 335 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.28(d, J=1.2, 3H), 3.41(s, 3H), 6.53(d, J=1.2Hz, 1H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.82-7.87(m, 2H)

### 製造例 302



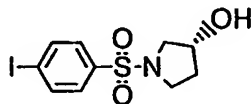
#### 4- { [4-クロロ (メチル) アニリノ] スルホニル} フェニルボロン酸

4-ヨードベンゼンスルホニルクロリドと 4-クロロ-N-メチルアニリンからトリエチルアミンの存在下、N, N-ジメチルホルムアミド中で反応させて得られた N1-(4-クロロフェニル)-N1-メチル-4-ヨード-1-ベンゼンスルホンアミド 407 mg から、製造例 25 と同様な方法により、標題化合物 310 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.12(s, 3H), 7.09-7.15(m, 2H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 7.94(d, J=8.0Hz, 2H), 8.39(s, 2H)

### 製造例 303



#### (3R)-1- [ (4-ヨードフェニル) スルホニル] テトラヒドロ-1H-3-ピロール

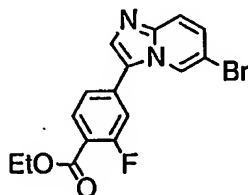
4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド 3.0 g、(R)-(-)-3-ピロリジノール・塩酸塩 2.71 g、炭酸水素ナトリウム 4.2 g を水-酢酸エチル溶媒中で一晩激しく攪拌した。有機層の溶媒を減圧留去し、酢酸エチル-エーテルから結

晶化して、標題化合物 3. 1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.82-1.90(m, 1H), 1.92-2.02(m, 1H), 3.21-3.28(m, 1H), 3.32-3.46(m, 3H), 4.38-4.45(m, 1H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.86-9.93(m, 2H)

製造例 304



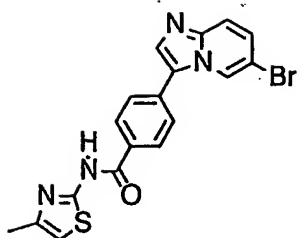
4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-フルオロ-安息香酸 エチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 エチルエステルから T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) の方法に従って調製した 2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエステル 4.4 g と 6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 49 化合物) 3.2 g から、製造例 51 と同様の方法により、標題化合物 1.6 g (無色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.44(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.44(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.34(dd,  $J=9.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.35(dd,  $J=11.6, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.62(dd,  $J=9.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80(s, 1H), 8.12(dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.50(dd,  $J=1.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H)

製造例 305



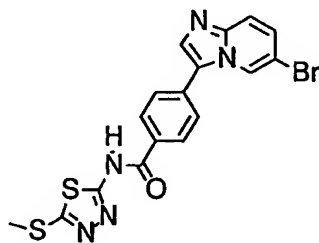
N1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸(製造例54化合物)159mg、2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール58mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート243mg、トリエチルアミン83 $\mu$ Lをジクロロメタン4mL中で一晩反応させた。反応液をNHシリカゲルカラムで精製して、標題化合物100mgを得た(淡黄色結晶、再結晶溶媒:酢酸エチル-メタノール)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.34(d, J=0.8Hz, 3H), 6.62(d, J=0.8Hz, 1H), 7.33(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.70-7.75(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.07-9.02(m, 2H), 8.51(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

製造例306



N1-[5-(メチルスルファニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

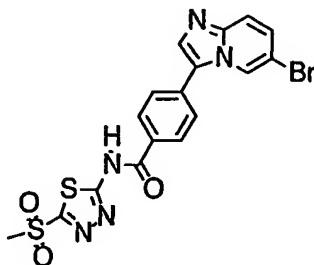
製造例305と同様にして、4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)安息香酸(製造例54化合物)159mg、2-アミノ-5-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール49mgから、標題化合物178mgを褐色

固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.78(s, 3H), 7.44(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.82(s, 1H), 8.23-8.28(m, 2H), 8.55(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

製造例 307



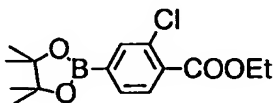
N1-[5-(メチルスルホニル)-1,3,4-チアゾール-2-イル]-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

製造例 59 と同様にして、N1-[5-(メチルスルファニル)-1,3,4-チアゾール-2-イル]-4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド (製造例 306 化合物) 150 mg とオキシソ 1.5 g から標題化合物 74 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.58(s, 3H), 7.50(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.94-7.99(m, 2H), 8.02(s, 1H), 8.31-8.36(m, 2H), 8.83(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 308



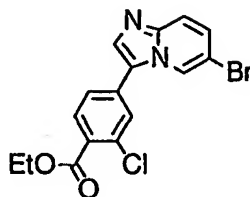
2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸 エチルエステル

T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) 記載の方法により、4-ブロモ-2-クロロ-安息香酸 エチルエステル 7.2 g から、標題化合物 7.76 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.35(s, 12H), 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 4.40(q, J=7.2Hz, 2H), 7.69(dd, J=7.5, 0.9Hz, 1H), 7.76(d, J=7.5Hz, 1H), 7.86(d, J=0.9Hz, 1H)

製造例 309



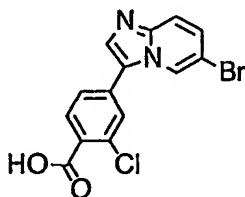
4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ安息香酸 エチルエステル

製造例 304 と同様の方法で、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 49 化合物) 3.0 g と、2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエステル (製造例 308 化合物) 7.76 g から標題化合物 2.45 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.43(t, J=7.0Hz, 3H), 4.44(q, J=7.0Hz, 2H), 7.32(dd, J=9.5, 1.9Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.59(dd, J=9.5, 0.8Hz, 1H), 7.64(d, J=1.7Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 8.00(d, J=8.1, 1H), 8.44(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H)

製造例 310



4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ安息香酸

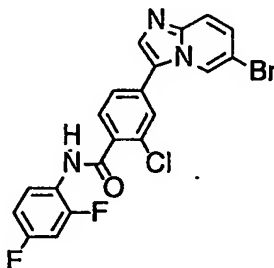
製造例 309 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3

ーイル) - 2クロロ安息香酸 エチルエステル 2.45 g をテトラヒドロフラン-メタノール (1 : 1) の混合溶媒 60 mL に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 9.7 mL を加え、室温で 24 時間放置した。溶媒を半量留去した後、氷冷下反応液を中和した。析出した結晶を濾取し、エタノールを加えて水浴にて加熱し、その後冷却して濾取することにより、標題化合物 1.8 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.48(dd, J=9.4, 2.0Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.4, 0.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.89(d, J=1.6Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.80 (dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

### 製造例 311



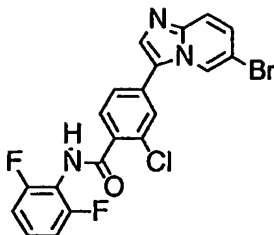
### 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンズアミド

製造例 310 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ安息香酸 150 mg とチオニルクロライド 1.25 mL を 1 時間加熱還流し、過剰のチオニルクロライドを減圧留去した。得られた酸クロリドを、テトラヒドロフラン (6 mL) 溶媒中、2,4-ジフルオロフェニルアミン 55 mg、トリエチルアミン 0.12 mL と室温で 5 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 42 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.90-7.01(m, 2H), 7.34(dd, J=9.5, 1.8Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.5, 0.8Hz, 1H), 7.67(d, J=1.9Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 8.02(d, J=8.1Hz, 1H), 8.28(brs, 1H), 8.42-8.49(m, 2H)

## 製造例 3 1 2



4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)ベンズアミド

製造例 3 1 0 で得られた 4-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロ安息香酸 200 mg とチオニルクロライド 1.7 mL から調製した製造例 3 1 0 化合物の酸クロリドと 2,6-ジフルオロフェニルアミン 80 mg を、ジクロロメタン炭酸水素ナトリウム 0.14 g を含む水 (3:1) の混合溶液 (9 mL) 中で 5 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 48 mg を得た (無色結晶、再結晶溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.04(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H), 7.23-7.34(m, 1H), 7.34(dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 7.59(brs, 1H), 7.62(d, J=9.3Hz, 1H), 7.67(brs, 1H), 7.77(brs, 2H), 8.07(br, 1H), 8.46(brs, 1H)

## 製造例 3 1 3

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(2,4-ジフルオロフェニル)-アセトニトリル 5 g から標題化合物 1.14 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.84-0.87(m, 2H), 0.97-1.10(m, 2H), 1.82(brs, 2H), 6.75-6.82(m, 2H), 7.22-7.29(m, 1H)

## 製造例 3 1 4



1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(3, 4-ジクロロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 2. 63 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.95-0.99(m, 2H), 1.08-1.12(m, 2H), 1.79(brs, 2H), 7.08(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.35(d, J=8.6Hz, 1H), 7.40(d, J=2.2Hz, 1H)

## 製造例 3 1 5

1 - (4-フルオロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(4-フルオロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 0. 27 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.91-0.95(m, 2H), 1.02-1.06(m, 2H), 1.79(brs, 2H), 6.95-7.02(m, 2H), 7.24-7.30(m, 2H)

## 製造例 3 1 6

1 - (3-クロロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(3-クロロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 2. 57 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.96-0.99(m, 2H), 1.07-1.11(m, 2H), 1.83(brs, 2H), 7.11-7.18(m, 2H), 7.22(d, J=7.6Hz, 1H), 7.29(t, J=2.0Hz, 1H)

## 製造例 3 1 7

1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(3, 4-ジフルオロフェニル) - アセトニトリル 5 g から標題化合物 1. 73 g を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.92-0.96(m, 2H), 1.05-1.09(m, 2H), 1.80(brs, 2H), 6.96-7.14(m, 3H)

## 製造例 3 1 8

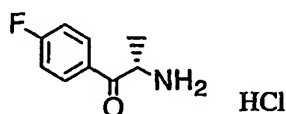
1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピルアミン

United States Patent 6,291,677 記載の方法により、(4 - トリフルオロメチルフェニル) - アセトニトリル 4. 8 3 g から標題化合物 1. 8 5 g を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.01-1.05(m, 2H), 1.13-1.17(m, 2H), 1.86(brs, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H)

## 製造例 3 1 9

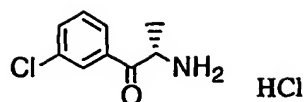
(2 S) - 2 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - オン

1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン 5. 2 g、マグネシウム 1 g から調製した Grignard 試薬のテトラヒドロフラン溶液に t - ブチル N - { (1 S) - 2 - [メトキシ (メチル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシエチル} カルバメート 2. 3 2 g のテトラヒドロフラン溶液を氷冷下で滴下した。5℃で2時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムで精製して、t - ブチル N - [ (1 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキシエチル] カルバメート 2. 6 g を無色オイルとして得た。これを 4 N 塩酸 / 酢酸エチルで処理して標題化合物 1. 7 3 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.43(d, J=7.2Hz, 3H), 5.13(q, J=7.2Hz, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 8.13-8.21(m, 2H), 8.47(brs, 2H)

## 製造例 3 2 0



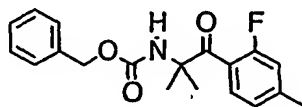
(2S)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オン

製造例 3 1 9 と同様にして、1-ブロモ-3-クロロベンゼン 5.7 g の Grignard 試薬と t-ブチル N-[(1S)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]カルバメート 2.32 g から標題化合物 1.64 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.41(d, J=7.2Hz, 3H), 5.16(q, J=7.2Hz, 1H), 7.65(t, J=8.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz, 1H), 8.03(ddd, J=8.0, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.10(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 8.42(brs, 2H)

製造例 3 2 1



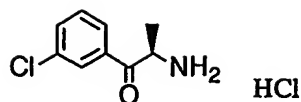
ベンジル N-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,1-ジメチル-2-オキシエチル]カルバメート

4-ブロモ-3-フルオロトルエン 809 mg のテトラヒドロフラン溶液に -70℃で、n-ブチルリチウム (1.59 Mヘキサン溶液) 2.58 mL を滴下した。30分攪拌後、ベンジル N-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル}カルバメートのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、-40℃で1時間攪拌した。飽和アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトで精製して、標題化合物 253 mg を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.61(s, 6H), 2.36(s, 3H), 4.92(s, 2H), 5.49(brs, 1H), 6.84(d, J=11.6Hz, 1H), 6.96(br.d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 2H), 7.26-7.32(m, 3H), 7.32-7.45(m, 1H)

製造例 3 2 2



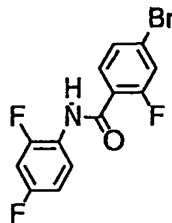
(2R) - 2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) プロパン - 1 - オン

製造例 3 1 9 と同様にして、1 - ブロモ - 3 - クロロベンゼン 4. 0 g の Grignard 試薬と t - ブチル N - { (1R) - 2 - [メトキシ (メチル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエチル} カルバメート 1. 6 g から標題化合物 1. 1 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.41(d, J=7.2Hz, 3H), 5.16(q, J=7.2Hz, 1H), 7.65(t, J=8.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz, 1H), 8.03(ddd, J=8.0, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.10(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 8.42(brs, 2H)

製造例 3 2 3



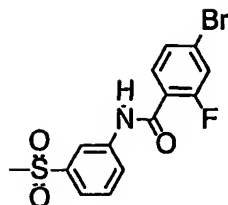
N1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアミド

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 3 5 6 m g のジクロロメタン懸濁液に触媒量の N, N - ジメチルホルムアミド存在下、オキサリルクロリド 2 8 4 μ L を加え、3 0 分攪拌した。減圧濃縮後、得られた酸クロリドをジクロロメタン 3 m L に溶解し、2, 4 - ジフルオロアニリン 2 3 2 m g、炭酸水素ナトリウム 5 5 0 m g、水 5 m L、ジクロロメタン 5 m L の混合液に滴下し、室温で 1 時間激しく攪拌した。有機層を濃縮し、NH シリカゲルカラムで精製し、標題化合物 4 0 0 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 6.79-6.97(m, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 2.0Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.37-8.44(m, 1H), 8.57(br, 1H)

## 製造例 3 2 4



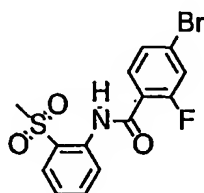
N1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-4-ブromo-2-フルオロベンズ  
アミド

4-ブromo-2-フルオロ安息香酸と3-(メチルチオ)アニリンから製造例323と同様にして得られたN1-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド460mgをテトラヒドロフラン15mL, メタノール10mL, 水10mL中でオキシソニ1.23gと1.5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、NHシリカゲルカラムで精製して標題化合物500mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.10(s, 3H), 7.44(dd, J=11.6, 1.6Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.75(ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz, 1H), 8.05(ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 8.19(dd, J=2.0, 2.0Hz, 1H), 8.54(br. 1H)

## 製造例 3 2 5



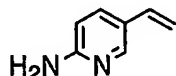
N1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-4-ブromo-2-フルオロベンズ  
アミド

製造例324と同様にして、N1-[2-(メチルスルファニル)フェニル]-4-ブromo-2-フルオロベンズアミド600mgとオキシソニ2.17gから標題化合物634mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.10(s, 3H), 7.35(ddd,  $J=8.0, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.42(dd,  $J=10.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.49(ddd,  $J=8.4, 2.0, 0.4\text{Hz}$ , 1H), 7.71(ddd,  $J=8.0, 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.97(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.0(dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.60(dd,  $J=8.4, 0.4\text{Hz}$ , 1H), 10.3(br, 1H)

### 製造例 3 2 6



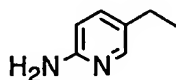
#### 5-ビニルピリジン-2-イルアミン

5-ブロモピリジン-2-イルアミン 4.13 g とトリブチル(ビニル)チン 7.95 g とテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム 1.38 g をキシレン 70 mL 中で窒素雰囲気下 120℃ で 3 時間加熱した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 1.3 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.50(bris, 2H), 5.11(dd,  $J=10.8\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 5.56(dd,  $J=17.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.47(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.58(dd,  $J=17.6, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56(dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

### 製造例 3 2 7



#### 5-エチルピリジン-2-イルアミン

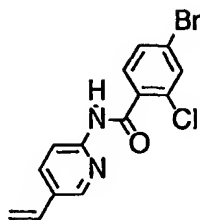
5-ビニルピリジン-2-イルアミン(製造例 3 2 6 化合物) 0.25 g と 10% パラジウム-炭素 0.1 g を酢酸エチル 5 mL 中で水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物 0.24 g を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.18(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.51(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.26(bris, 2H), 6.46(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H),

7.29(dd, J=8.4Hz, 1.8Hz, 1H), 7.91(d, J=1.8Hz, 1H)

### 製造例 3 2 8



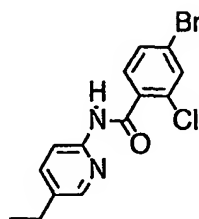
#### 4-ブロモ-2-フルオロ-N-(5-ビニルピリジン-2-イル)ベンズアミド

製造例 3 2 3 と同様の方法で、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 2 5 0 mg と 5-ビニルピリジン-2-イルアミン（製造例 3 2 6 化合物） 1 5 0 mg から、標題化合物 1 0 8 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.34(dd, J=11.1Hz, 0.8Hz, 1H), 5.78(dd, J=17.8Hz, 0.8Hz, 1H), 6.69(dd, J=17.8Hz, 11.1Hz, 1H), 7.42(dd, J=11.2Hz, 1.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.8Hz, 2.1Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H), 8.33(d, J=2.1Hz, 1H), 8.33(d, J=8.8Hz, 1H), 8.98(br, 1H)

### 製造例 3 2 9



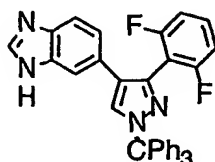
#### 4-ブロモ-N-(5-エチルピリジン-2-イル)-2-フルオロベンズアミド

製造例 3 2 3 と同様の方法で、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 2 5 0 mg と 5-エチルピリジン-2-イルアミン（製造例 3 2 7 化合物） 1 5 3 mg から、標題化合物 1 0 2 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.26(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.51(q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (dd,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1.9Hz, 1H), 7.47(dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1.9Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 8.04(dd,  $J=8.4$ , 8.4Hz, 1H), 8.17(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.26(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.91(br, 1H)

### 製造例 3 3 0



### 6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

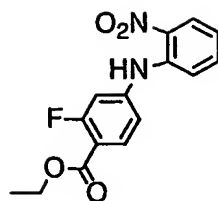
製造例 3 4 と同様の方法により、製造例 6 4 化合物 2. 0 g と 3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 1 1 化合物) 3. 8 9 g から、{6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチルピバレートと {5-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチルピバレートの 1:1 の混合物 2. 9 5 g を無色固体として得た。これをメタノール-ジクロロメタン (2:1) の混合液 4 5 mL に溶解し、水素化ナトリウム 2 6 0 mg を加えて室温で 3. 0 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物 2. 6 3 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 6.96-7.00(m, 1H), 7.14-7.24(m, 9H), 7.35-7.46(m, 10H), 7.49-7.58(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.14(s, 1H)

### 製造例 3 3 1





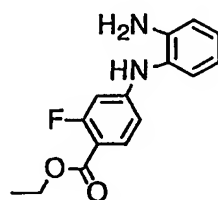
2-フルオロ-4-(2-ニトロフェニルアミノ)安息香酸 エチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル 1.0 g、2-ニトロアニリン 0.56 g、炭酸セシウム 1.85 g、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0) 37 mg、2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-ビナフチル(ラセミ混合物) 38 mg、トルエン 15 mL を窒素雰囲気下 100℃ で 24 時間攪拌した。水を加えてエーテルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 0.95 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.40(t, J=7.0Hz, 3H), 4.39(q, J=7.0Hz, 2H), 6.94-7.20(m, 3H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.93-8.00(m, 1H), 8.21-8.25(m, 1H), 9.42(brs, 1H)

製造例 332



4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

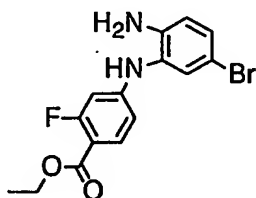
2-フルオロ-4-(2-ニトロフェニルアミノ)安息香酸 エチルエステル(製造例 331 化合物) 200 mg、鉄粉末 180 mg、塩化アンモニウム 350 mg、メタノール-水(5:3)の混合溶液 8 mL を 100℃ で 1 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、水を加えてジクロロメタンで抽出した。NH シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)でして、標題化合物 179 mg を淡褐色結晶として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 1.26(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.22(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.89(brs, 2H), 6.27(dd,  $J=14.4$ , 2.1Hz, 1H), 6.50(dd,  $J=8.8$ , 2.1Hz, 1H), 6.58(td,  $J=7.6$ , 1.6Hz, 1H), 6.78(dd,  $J=8.0$ , 1.6Hz, 1H), 6.90-7.03(m, 2H), 7.65(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(brs, 1H)

### 製造例 3 3 3



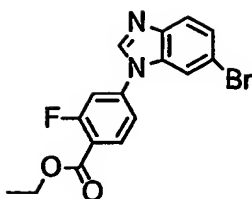
### 4-(2-アミノ-5-ブロモフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 3 3 2 化合物) 179 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、*N*-ブロモスクシンイミド 116 mg を氷冷下で加えて 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 1 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 157 mg を赤色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.37(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.34(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.78(brs, 2H), 5.55(brs, 1H), 6.35(dd,  $J=13.2$ , 2.6Hz, 1H), 6.49(dd,  $J=8.4$ , 2.6Hz, 1H), 6.71(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20(dd,  $J=8.4$ , 2.0Hz, 1H), 7.26(brs, 1H), 7.81(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

### 製造例 3 3 4



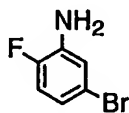
4-(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

4-(2-アミノ-5-ブロモフェニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 333 化合物) 917 mg、トリエトキシメタン 7 mL を 140℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 734 mg を淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 4.34(q, J=7.0Hz, 2H), 7.34(dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 7.39(ddd, J=8.2, 2.0, 0.4Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.40(d, J=1.7Hz, 1H), 7.75(d, J=8.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.19(t, J=8.2Hz, 1H)

製造例 335



5-ブロモ-2-フルオロフェニルアミン

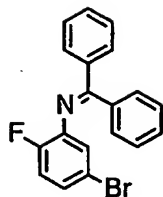
5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン 3.0 g、鉄粉 3.8 g および塩化アンモニウム 7.3 g をメタノール 30 mL および水 30 mL の混合溶媒中 80℃ で 2 時間加熱した。セライトを通してろ過後、メタノールを減圧下留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、少量のシリカゲルカラムを通してろ過した。溶媒を減圧留去し標題化合物 2.43 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.78(brs, 2H), 6.75-6.80(m, 1H), 6.84(dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 6.90(dd, J=8.4, 2.4Hz,

1H)

## 製造例 3 3 6

ベンズヒドリリデンー（5-ブロモ-2-フルオロフェニル）-アミン

5-ブロモ-2-フルオロフェニルアミン（製造例 3 3 5 化合物） 2.43 g、ベンゾフェノン 2.6 g および 4-トルエンスルホン酸 122 mg のトルエン 50 mL 溶液を共沸脱水しながら 6 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し標題化合物 1.91 g（無色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.77(dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.92(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 6.98(ddd, J=8.8, 4.4, 2.4Hz, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.27-7.37(m, 3H), 7.38-7.54(m, 3H), 7.71-7.82(m, 2H)

## 製造例 3 3 7

ベンズヒドリリデンー（2-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン

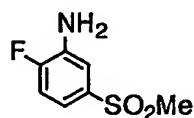
ベンズヒドリリデンー（5-ブロモ-2-フルオロフェニル）-アミン（製造例 3 3 6 化合物） 1.85 g のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に、-70℃でn-ブチルリチウム（2.66 Mヘキサン溶液） 2.2 mL を滴下し 15 分攪拌後、メチルスルフィド 0.53 mL のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を滴下し、0℃で 2 時

間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈後酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し標題化合物 1. 24 g（無色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.31(s, 3H), 6.67-6.96(m, 3H), 7.13-7.19(m, 2H), 7.25-7.36(m, 3H), 7.38-7.54(m, 3H), 7.74-7.82(m, 2H)

### 製造例 338



### 2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン

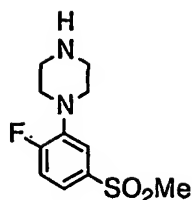
ベンズヒドリリデン-（2-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン（製造例 337 化合物）1. 06 g、テトラ-*n*-プロピルアンモニウムペルルテニウム 116 mg、*N*-メチルモルフォリン-*N*-オキシド 1. 5 g および 4 Å モレキュラーシーブズ粉末 2 g のアセトニトリル 10 mL 溶液を室温で 19 時間攪拌後、さらにテトラ-*n*-プロピルアンモニウムペルルテナート 55 mg、*N*-メチルモルフォリン-*N*-オキシド 0. 4 g を加え 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈しセライトおよびを通してろ過後、溶媒を減圧下留去し粗生成物 1. 8 g を得た。引き続き、この生成物の加水分解のため、テトラヒドロフラン 20 mL および 1 規定塩酸 5 mL の混合溶媒に溶解し、室温で 1. 5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し標題化合物 432 mg（無色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.02(s, 3H), 4.08(brs, 2H), 7.12(dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 7.23-7.30(m, 1H), 7.35(dd, J=8.4,

2.0Hz, 1H)

## 製造例 3 3 9

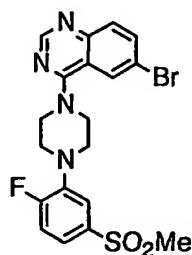
1-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン (製造例 3 3 8 化合物) 432 mg およびビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 490 mg の 1, 2-ジクロロベンゼン溶液 10 mL を 200℃ で 9 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標題化合物 230 mg (茶褐色固体) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.05(s, 3H), 3.03-3.08(m, 4H), 3.09-3.14(m, 4H), 7.17(dd, J=12.0, 8.4Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.51(ddd, J=8.4, 4.4, 2.4Hz, 1H),

## 製造例 3 4 0

6-ブロモ-4-[4-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル) ピペラジン-1-イル] キナゾリン

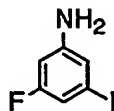
6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 115 mg、1-(2-フルオロ-5-メチル

スルホニルフェニル) ピペラジン (製造例 3 3 9 化合物) 1 1 5 m g、炭酸カリウム 1 2 3 m g、*N,N*-ジメチルホルムアミド 2 mL の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えると結晶が析出した。さらに水で洗浄後、乾燥し標題化合物 1 6 5 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.06(s, 3H), 3.35-3.44(m, 4H), 3.92-3.99(m, 4H), 7.24(dd, J=12.0, 8.4Hz, 1H), 7.51-7.60(m, 2H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

#### 製造例 3 4 1



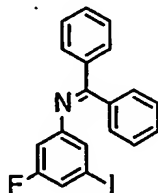
#### 3-フルオロ-5-ヨードフェニルアミン

3-フルオロ-5-ヨードニトロベンゼン 3. 0 g より、製造例 3 3 5 と同様の反応を行い、クルードの標題化合物 3. 2 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.78(brs, 2H), 6.28-6.35(m, 1H), 6.75-6.84(m, 2H)

#### 製造例 3 4 2



#### ベンズヒドリリデン- (3-フルオロ-5-ヨードフェニル) -アミン

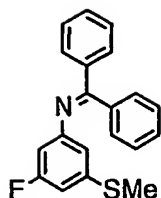
3-フルオロ-5-ヨードフェニルアミン (製造例 3 4 1 化合物) 3. 2 g より、製造例 3 3 6 と同様の反応を行い、標題化合物 0. 7 5 g (黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.36-6.43(m, 1H), 6.86-6.92(m, 1H), 6.96-7.02(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H), 7.28-7.54(m,

6H), 7.68-7.76(m, 2H)

### 製造例 3 4 3



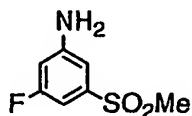
ベンズヒドリリデンー（3-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン

ベンズヒドリリデンー（3-フルオロ-5-ヨードフェニル）-アミン（製造例 3 4 2 化合物）0.75 g より、製造例 3 3 7 と同様の反応を行い、標題化合物 2 1 5 mg（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.30(s, 3H), 6.18-6.24(m, 1H), 6.34-6.38(m, 1H), 6.50-6.55(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.37-7.52(m, 3H), 7.68-7.77(m, 2H)

### 製造例 3 4 4



3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン

ベンズヒドリリデンー（3-フルオロ-5-メチルスルファニルフェニル）-アミン（製造例 3 4 3 化合物）2 1 5 g より、製造例 3 3 8 と同様の反応を行い、標題化合物 8 1 mg（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.03(s, 3H), 4.11(brs, 2H), 6.52-6.63(m, 1H), 6.90-7.05(m, 2H),

### 製造例 3 4 5





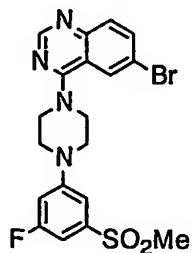
1-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン

3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニルアミン（製造例344化合物）81 mgより、製造例339と同様の反応を行い、標題化合物81 mg（黄色油状物）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

2.99-3.08(m, 4H), 3.04(s, 3H), 3.21-3.27(m, 4H), 6.67(ddd, J=12.0, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.01(ddd, J=7.6, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.18-7.23(m, 1H),

製造例346



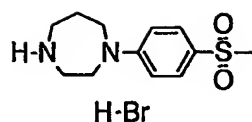
6-ブロモ-4-[4-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン60 mg、1-(3-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル)ピペラジン（製造例345化合物）58 mgより、製造例340と同様の反応を行い、標題化合物95 mg（淡黄色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.07(s, 3H), 3.50-3.58(m, 4H), 3.80-4.00(m, 4H), 6.80-6.87(m, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.03-8.09(m, 1H), 8.78(s, 1H)

## 製造例 3 4 7

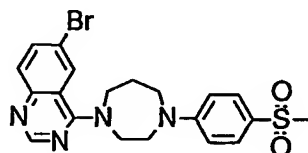
1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン・臭酸塩

1-ブロモ-4-(メチルスルファニル)ベンゼンをオキシソンのにより酸化して得られる1-ブロモ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン1gとホモピペラジン2.13gを、150℃で約5時間反応させた。反応液中の過剰のホモピペラジンを減圧留去し、得られた残渣をエーテルで洗浄し、標題化合物350mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.99-2.07(m, 2H), 2.98-3.02(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.22(dd, J=5.2, 4.8Hz, 2H), 3.59(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 3.73-3.79(m, 2H), 6.97(d, J=9.2Hz, 2H), 7.97(d, J=9.2Hz, 2H)

## 製造例 3 4 8

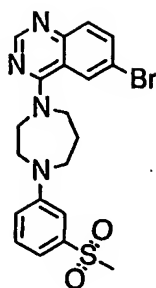
4-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン

1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン・臭酸塩(製造例347化合物)150mgと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン144mgより、製造例340と同様の反応を行い、標題化合物203mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.22-2.28(m, 2H), 3.01(s, 3H), 3.72(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 3.90(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 3.93(dd, J=5.6, 5.6Hz, 2H), 4.10-4.16(m, 2H), 6.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.73(d, J=9.0Hz, 2H), 7.74(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(d, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.63(s, 1H)

## 製造例 3 4 9



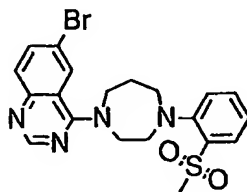
3-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]フェニル メチルスルホン

1-ブロモ-3-メチルスルファニルベンゼンをオキシソンのにより酸化して得られる1-ブロモ-3-メチルスルホニルベンゼン750mgとホモピペラジン2.0gにトリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム220mgと2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル584mgと炭酸セシウム1.46gとトルエン13mLを加え、100℃で約10時間加熱した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して1-[3-(メチルスルホニル)ニル]-1,4-ジアゼパンを得た。この化合物208mgと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン150mgを用い、製造例340と同様の方法により、標題化合物176mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.27(dddd, J=4.8, 4.8, 4.8, 4.8Hz, 2H), 3.00(s, 3H), 3.70(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.89(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.90(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 4.15(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 6.96(dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 7.20(d, J=7.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.48(dd, J=7.2, 2.8Hz, 1H), 7.71(d, J=9.6Hz, 1H), 7.78(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.62(s, 1H),

製造例350



2-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]

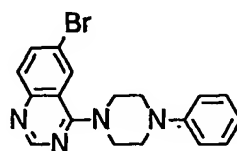
フェニル] メチルスルホン

1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン・塩酸塩 150 mg と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 109 mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 191 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.32-2.37(m, 2H), 3.23-3.27(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.48(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 4.14(dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 4.21-4.22(m, 2H), 7.36(ddd, J=8.0, 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.63(ddd, J=8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=9.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.15(d, J=1.8Hz, 1H), 8.65(s, 1H)

## 製造例 351

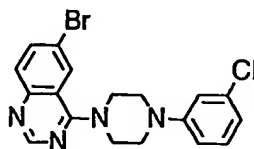
6-ブロモ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)キナゾリン

1-フェニルピペラジン 200 mg と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 150 mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 288 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.42(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.95(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.95(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 6.93-6.95(m, 2H), 7.29-7.43(m, 3H), 7.80(d, J=9.2, 1H), 7.83(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.76(s, 1H)

## 製造例 352

6-ブロモ-4-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]キナゾリン

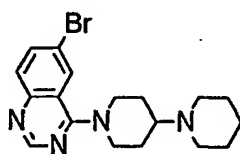
1-(3-クロロフェニル)ピペラジンの塩酸塩 958 mg と 6-ブロモ-4-ク

クロキナゾリン 1.0 g を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 491 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.43(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.43(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.93(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 3.93(dd, J=5.2, 5.2Hz, 2H), 6.85(ddd, J=8.4, 2.4, 2.4Hz, 1H), 6.88(ddd, J=8.4, 2.4, 2.4Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.4, 2.4Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

製造例 353



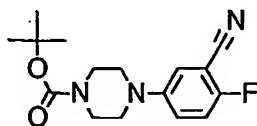
4-(1,4'-ビピペリジニル)-1'-イル-6-ブロモキナゾリン

1,4'-ビピペリジニル 414 mg と 6-ブロモ-4-クロキナゾリン 300 mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 424 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50-1.43(m, 2H), 1.66-1.58(m, 2H), 1.81-1.72(m, 2H), 2.01(d, J=5.2Hz, 2H), 2.57(m, 6), 3.14(dd, J=12.4, 12.4Hz, 2H), 4.38(d, J=12.4Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.71(s, 1H)

製造例 354



4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

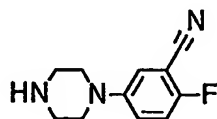
2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-ビナフチル 1.24 g と トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 229 mg をトルエンに溶解させ

80℃で10分攪拌した。室温に戻した後、炭酸セシウム2.28g、5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル1.0g、1-ピペラジンカルボン酸 *t*-ブチルエステル1.09gを加え、80℃で12時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.11-7.16(m, 2H), 7.03-7.08(m, 1H), 3.58-3.61(m, 4H), 3.08-3.10(m, 4H), 1.49(s, 9H)

### 製造例 355



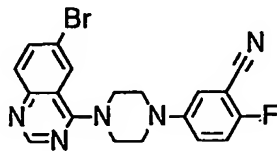
#### 2-フルオロ-5-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル

4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸 *t*-ブチルエステル(製造例354化合物)500mgにトリフルオロ酢酸を室温で加えて数時間攪拌した。反応液を氷冷した後、アンモニア水を加えて攪拌し、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を全て合わせて乾燥させた後、濃縮して標題化合物340mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.04-3.15(m, 8H), 7.03-7.06(m, 1H), 7.08-7.16(m, 2H)

### 製造例 356



#### 5-[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

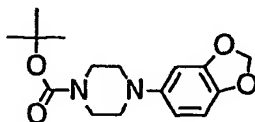
2-フルオロ-5-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル(製造例355化合物)340mgと6-ブロモ-4-クロロキナゾリン403mgを用い、製造例3

40と同様の方法により、標題化合物200mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.35-3.40(m, 4H), 3.85-3.88(m, 4H), 7.10-7.22(m, 3H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H),  
7.85(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.78(s, 1H)

製造例357



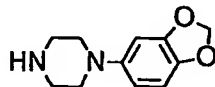
4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

5-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール1.0gと1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル1.2gを用い、製造例354と同様の方法により、標題化合物300mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.50(s, 9H), 2.99-3.01(m, 4H), 3.56-3.59(m, 4H), 5.92(s, 2H), 6.38(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H)

製造例358



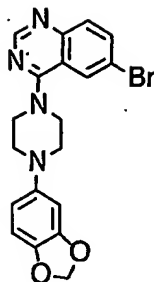
1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペラジン

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル(製造例357化合物)300mgとトリフルオロ酢酸を用い、製造例355と同様の方法により、標題化合物204mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.02(bd, 8H), 5.90(s, 2H), 6.36(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.56(d, J=2.4Hz, 1H), 6.72(d, J=8.4Hz, 1H)

## 製造例 359



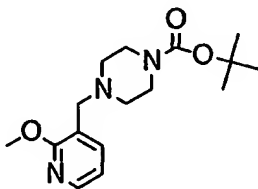
4-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピペラジン-1-イル]-6-ブロモキノゾリン

1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピペラジン (製造例 358 化合物) 200mg と 6-ブロモ-4-クロロキノゾリン 197mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 250mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.27(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.27(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.92(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 3.92(dd, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 5.93(s, 2H), 6.43(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.61(d, J=2.4Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.82(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.06(d, J=1.6Hz, 1H), 8.76(s, 1H)

## 製造例 360



4-[(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

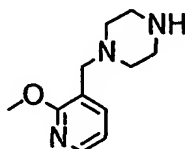
3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン 400mg と 1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル 568mg を用い、製造例 340 と同様の方法により、標題化合物 813mg を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45(s, 9H), 2.42-2.44(m, 4H), 3.43-3.45(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.94(s, 3H), 6.87(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 8.06(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H)

## 製造例 3 6 1



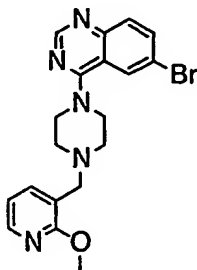
1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン

4-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 *t*-ブチルエステル (製造例 3 6 0 化合物) 8 1 3 mg とトリフルオロ酢酸を用い、製造例 3 5 5 と同様の方法により、標題化合物 5 7 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40-2.50(bd, 4H), 2.89-2.91(m, 4H), 3.49(s, 2H), 3.94(s, 3H), 6.86(dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 7.65(d, J=7.2Hz, 1H), 8.05(d, J=4.8Hz, 1H)

## 製造例 3 6 2



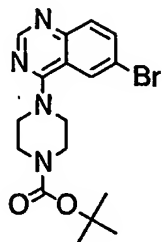
3-{[4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)ピペラジン-1-イル]メチル}-2-ピリジルメチルエーテル

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン (製造例 3 6 1 化合物) 2 0 0 mg と 6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 1 9 7 mg を用い、製造例 3 4 0 と同様の方法により、標題化合物 3 7 3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$ : 2.66-2.70(m, 4H), 3.61(bd, 2H), 3.85-3.90(m, 4H), 3.95(s, 3H), 6.95-6.98(m, 1H), 7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(d, J=9.2Hz, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 8.05-8.06(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.58(s, 1H)

### 製造例 3 6 3



### 4-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル

1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル 1. 67 g と 6-ブロモ-4-クロロキノゾリン 2. 0 g を用い、製造例 3 4 0 と同様の方法により、標題化合物 2. 8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.52(s, 9H), 3.64-3.75(m, 8H), 7.78(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

### 製造例 3 6 4



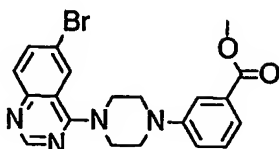
### 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノゾリン

4-(6-ブロモ-4-キノゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (製造例 3 6 3 化合物) 2. 80 g を用い、製造例 3 5 5 と同様の方法により、標題化合物 2. 0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.00-3.10(m, 4H), 3.70-3.80(m, 4H), 7.75(dd, J=10, 2.0Hz, 1H), 7.79(dd, J=10, 0.8Hz, 1H), 8.00(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

### 製造例 3 6 5



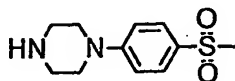
### 3 - [4 - (6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル) ピペリジノ] 安息香酸 メチルエステル

3 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸 メチルエステル 1. 41 g と 6 - ブロモ - 4 - クロロキナゾリン 1. 56 g を用い、製造例 3 4 0 と同様の方法により標題化合物 2. 89 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.42-3.50(m, 4H), 3.86-3.98(m, 7H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(bd, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(d, J=9.2Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.77(s, 1H)

### 製造例 3 6 6



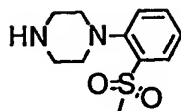
### 1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

1 - ブロモ - 4 - メチルスルホニルベンゼン 3. 0 g、ピペラジン 3. 3 g 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム 470 mg の混合物を 120℃ から 140℃ で 5 時間攪拌した。混合物に水を加え、不溶物をろ別後、ろ液をジクロロメタンにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 2. 8 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.00(s, 3H), 3.02(m, 4H), 3.31 (m, 4H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 2H),

### 製造例 3 6 7



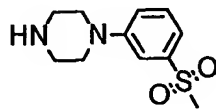
#### 1 - (2 - メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

1 - (2 - メタンスルファニルフェニル) ピペラジン 2.0 g、オキシソ 11.8 g 及びメタノール 200 mL の混合物を室温で 14 時間攪拌した。混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 2.5 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.00(s, 8H), 3.38(s, 3H), 7.32(t, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H),

### 製造例 3 6 8



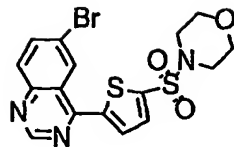
#### 1 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピペラジン

製造例 3 6 6 と同様にして 1 - ブロモ - 3 - メチルスルホニルベンゼン 1.0 g、ピペラジン 1.2 g 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム 150 mg から標題化合物 120 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.04(s, 3H), 3.04(m, 4H), 3.22 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.39-7.44(m, 2H)

## 製造例 369



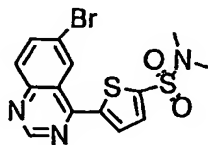
6-ブロモ-4-[5-(モルホリン-4-スルホニル)-チオフェン-2-イル]  
キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物) 0.1 gに窒素気流下水冷下にてクロロスルホン酸 0.18 mL、チオニルクロライド 0.19 mLを加えて、13時間60℃で加熱した後、水、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥して得られる、5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホニルクロライドをテトラヒドロフラン3 mLに溶解させ、モルホリン 0.3 mLを加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で位置異性体を分離精製して、標題化合物 57 mg(無色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.15-3.25(m, 4H), 3.79-3.87(m, 4H), 7.67(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.6Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 8.57(d, J=1.8Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

## 製造例 370



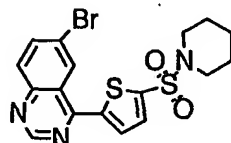
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 ジメチ  
ルアミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物) 250 mgとジメチルアミン 4.7 mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物 137 mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.87(s, 6H), 7.68(d, J=4.0Hz, 1H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.58(dd, J=2.0, 0.6Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 3 7 1



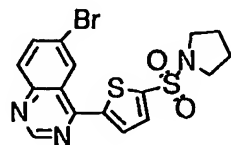
### 6-ブロモ-4-[5-(ピペリジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例 9 6 化合物) 250 mg とピペリジン 0.93 mL から製造例 3 6 9 と同様の反応により、標題化合物 152 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.46-1.54(m, 2H), 1.68-1.78(m, 4H), 3.13-3.20(m, 4H), 7.64(d, J=4.0Hz, 1H), 7.82(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.58(dd, J=1.8, 0.7Hz, 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 3 7 2



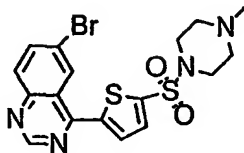
### 6-ブロモ-4-[5-(ピロリジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例 9 6 化合物) 250 mg とピロリジン 0.79 mL から製造例 3 6 9 と同様の反応により、標題化合物 127 mg を淡橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.80-1.90(m, 4H), 3.37-3.44(m, 4H), 7.71(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05(dd,  $J=8.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.58(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 373



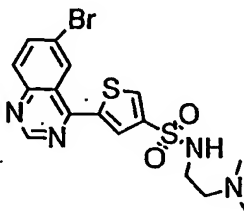
6-ブロモ-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)250mgと1-メチルピペラジン1.05mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物149mgを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.32(s, 3H), 2.54-2.59(m, 4H), 3.18-3.27(m, 4H), 7.65(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02(dd,  $J=9.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.06(dd,  $J=9.0, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.55(dd,  $J=1.7, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 9.32(s, 1H)

### 製造例 374



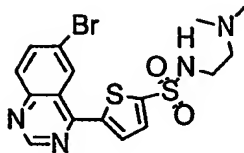
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-3-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物)131mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン0.42mLから製造例369と同様の反応により、標題化合物24mgを黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.13(s, 6H), 2.38-2.43(m, 2H), 3.08-3.14(m, 2H), 7.98-8.08(m, 3H), 8.23-8.27(m, 1H), 8.55-8.58(m, 1H), 9.31(s, 1H)

### 製造例 375



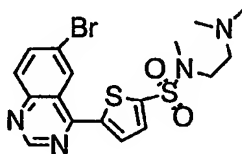
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフエン-2-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物) 131mgと *N,N*-ジメチルエチレンジアミン 0.42mL から製造例369と同様の反応により、標題化合物 57mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.16(s, 6H), 2.42-2.47(m, 2H), 3.16-3.20(m, 2H), 7.72-7.81(m, 2H), 7.95-8.07(m, 2H), 8.57(brs, 1H), 9.33(s, 1H)

### 製造例 376



5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフエン-2-スルホン酸(2-ジメチルアミノエチル)-メチルアミド

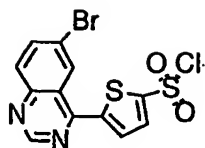
6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物) 131mgと *N,N,N'*-トリメチルエチレンジアミン 0.50mL から製造例369と同様の反応により、標題化合物 131mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.29(s, 6H), 2.54-2.59(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.22-3.27(m, 2H), 7.68(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.81(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.99-8.07(m, 2H), 8.57(d, *J*=1.6Hz, 1H), 9.32(s, 1H)



## 製造例 377



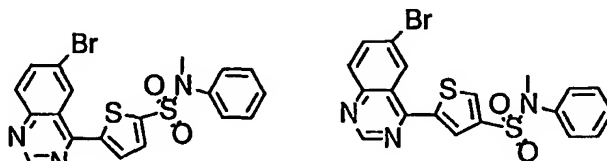
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホニルクロライド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物) 7.78 g に窒素気流下氷冷下にてクロロスルホン酸 14.4 mL、チオニルクロライド 14.42 mL を加えて、16時間60℃で加熱した後、氷水に注加し、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥した。エーテル-ヘキサンにて再結晶して、標題化合物 2.47 g (淡肌色結晶)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 8.01(d, J=4.0Hz, 1H), 8.04-8.09(m, 2H), 8.53-8.55(m, 1H), 9.37(s, 1H)

## 製造例 378



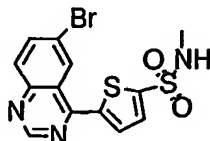
5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 メチルフェニルアミド と 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-チオフェン-3-スルホン酸 メチルフェニルアミド

6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン(製造例96化合物) 131 mg と N-メチルアニリン 0.42 mL から製造例369と同様の反応により、標題化合物 142 mg を橙色アモルファス位置異性体の混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.30(s, 1.05H), 3.36(s, 1.95H), 7.22-7.42(m, 6H), 7.67(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 0.35H), 7.77(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 0.65H), 7.98-8.06(m, 2H), 8.31(dd,  $J=2.0, 0.8\text{Hz}$ , 0.35H), 8.54(dd,  $J=2.0, 0.8\text{Hz}$ , 0.65H), 9.30(s, 0.35H), 9.32(s, 0.65H)

### 製造例 379



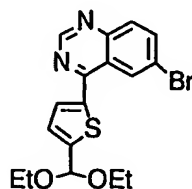
### 5-(6-ブロモキノゾリン-4-イル)-チオフエン-2-スルホン酸 メチルアミド

5-(6-ブロモキノゾリン-4-イル)-チオフエン-2-スルホニルクロライド (製造例 377 化合物) 800mg をテトラヒドロフラン 15 mL に溶解させ、メチルアミン 1.78 mL を加えて室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 752mg (淡肌色結晶) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.61(s, 3H), 7.74(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(brs, 1H), 8.06(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24(dd,  $J=2.1, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.66(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 9.35(s, 1H)

### 製造例 380



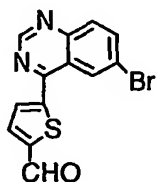
### 6-ブロモ-4-(5-ジエトキシメチルチオフエン-2-イル)キノゾリン

6-ブロモ-4-クロロキノゾリン 3.5g とトリブチル [5-(ジエトキシメチル)-2-チエニル] スタナン (製造例 47 化合物) 6.5g から製造例 96 と同様の反応により、標題化合物 2.73g を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.29(t, J=6.8Hz, 6H), 3.60-3.80(m, 4H), 5.83(s, 1H), 7.25(d, J=4.0Hz, 1H), 7.40(d, J=4.0Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.64(dd, J=2.0, 0.7Hz, 1H), 9.26(s, 1H)

### 製造例 381



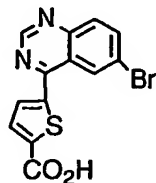
#### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド

6-ブロモ-4-(5-ジエトキシメチルチオフエン-2-イル)キナゾリン(製造例380化合物) 2.6 gをジクロロメタン10 mLに溶解させて、トリフルオロ酢酸5 mLを加えて室温で3時間間攪拌し、水、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥して溶媒を減圧留去して、標題化合物2.07 gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.89(d, J=4.0Hz, 1H), 7.92(d, J=4.0Hz, 1H), 8.00-8.11(m, 2H), 8.58(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 10.05(s, 1H)

### 製造例 382



#### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸

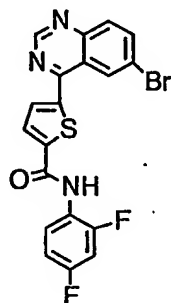
水酸化ナトリウム1.0 gを水40 mLに溶解させた溶液に、硝酸銀2.19 gを水40 mLに溶解させた溶液と5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエ

ン-2-カルボアルデヒド（製造例381化合物）1.96gをジメチルスルホキシド20mLに溶解させた溶液を、順次氷冷攪拌下加えて室温にて24時間攪拌した。セライトで濾過後、塩酸酸性として析出する結晶を濾過した。ジクロロメタン-メタノール-エーテルから再結晶を行い、標題化合物1.7gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.87(d, J=4.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=4.0Hz, 1H), 8.23(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.64(d, J=2.0Hz, 1H), 9.35(s, 1H)

### 製造例383



### 5-(6-ブロモキノゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸(2,4-ジフルオロフェニル)アミド

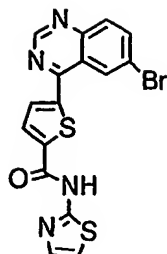
5-(6-ブロモキノゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸（製造例382化合物）300mgをテトラヒドロフラン4mLに溶解し、トリエチルアミン0.37mL、クロロ炭酸イソブチル0.14mLを氷冷攪拌下加えて窒素雰囲気下1時間攪拌した。これを2,4-ジフルオロフェニルアミン1.15gをテトラヒドロフラン10mLに溶解した溶液に加えて室温で1時間攪拌した。さらに、70℃で3時間攪拌し、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテルで洗浄し、標題化合物171mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.13-7.20(m, 1H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.59-7.67(m, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(d, J=4.2Hz, 1H), 8.19(d, J=4.2Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.64(d, J=1.8Hz, 1H),

9.35(s, 1H), 10.45(s, 1H)

#### 製造例 384



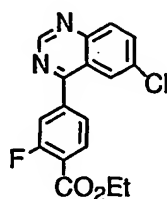
#### 5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

5-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸(製造例 382化合物) 30.0mgと2-アミノチアゾール0.9gから製造例383と同様の反応により、標題化合物40mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.27-7.33(m, 1H), 7.59(d, J=3.8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(d, J=3.8Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.30-8.38(m, 1H), 8.68(d, J=2.2Hz, 1H), 9.36(s, 1H)

#### 製造例 385



#### 4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

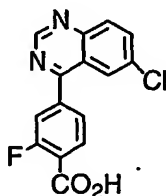
4, 6-ジクロロキナゾリン0.74gとT. Ishiya et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995)に従って調製した、2-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-安息香酸 エチルエステル4.3gとリン酸カリウム1.2g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム210m

g、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL を窒素雰囲気下 90℃で加熱した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 0.81 g（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.45(t, J=7.0Hz, 3H), 4.47(q, J=7.0Hz, 2H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.89(dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 8.02(d, J=2.2Hz, 1H), 8.11(d, J=8.9Hz, 1H), 8.14-8.20(m, 1H), 9.40(s, 1H)

#### 製造例 386



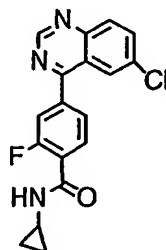
#### 4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

4-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル（製造例 385 化合物）0.7 g から製造例 310 と同様の反応により、標題化合物 465 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.72(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.77(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 8.05-8.20(m, 4H), 9.44(s, 1H)

#### 製造例 387



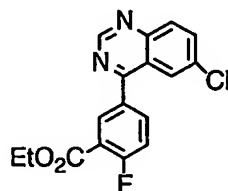
4 - (6 - クロロキナゾリン - 4 - イル) N - シクロプロピル - 2 - フルオロベン  
ズアミド

4 - (6 - クロロキナゾリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (製造例 3 8 6 化合物) 0. 2 g とシクロプロピルアミン 4 1 mg、トリエチルアミン 0. 1 2 mL をジクロロメタン 6 mL に溶解した溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 3 2 0 mg を加えて室温にて 3 時間攪拌した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製した後、メタノール - 酢酸エチル - エーテルで再結晶して、標題化合物 1 6 2 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.66-0.72(m, 2H), 0.91-0.97(m, 2H), 2.96-3.04(m, 1H), 6.87-6.93(m, 1H), 7.56(dd, J=12.0, 1.6Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.01(d, J=1.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.34(t, J=8.0Hz, 1H), 9.40(s, 1H)

製造例 3 8 8



5 - (6 - クロロキナゾリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 エチルエス  
テル

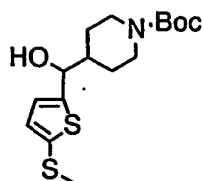
4, 6 - ジクロロキナゾリン 0. 9 g と T. Ishiya et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に従って調製した、2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 安息香酸 エチルエステル 5. 9 g から 製造例 3 8 5 と同様の反応により、標題化合物 1. 8 4 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.42(t, J=7.0Hz, 3H), 4.45(q, J=7.0Hz, 2H), 7.39(dd, J=10.0, 8.4Hz, 1H), 7.89(dd,

J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.92-7.97(m, 1H), 8.02(d, J=1.9Hz, 1H), 8.10(d, J=9.1Hz, 1H), 8.37  
(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 9.40(s, 1H)

### 製造例 389



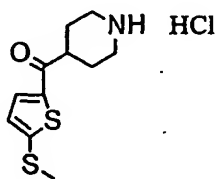
#### 4-〔ヒドロキシ-（5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル）-メチル〕 -ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)チオフェン(製造例45化合物) 1.2 gを無水テトラヒドロフラン20 mLに溶かし、-70℃で1.59 M n-ブチリチウムのヘキサン溶液3.72 mLを滴下した。1時間攪拌後、4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.2 gの無水テトラヒドロフラン溶液6 mLを滴下し-70℃で2時間攪拌した。徐々に0℃まで昇温させて、水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物1.41 gを淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.10-1.30(m, 2H), 1.35-1.42(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.69-1.80(m, 1H), 1.94-2.03(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.55-2.73(m, 2H), 4.00-4.23(m, 2H), 4.54(dd, J=7.6, 3.2Hz, 1H), 6.77(d, J=3.4Hz, 1H), 6.92(d, J=3.4Hz, 1H)

### 製造例 390





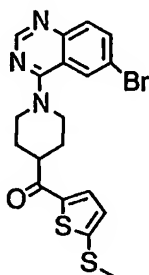
(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩

4-[ヒドロキシ-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (製造例 389 化合物) 1.41 g をアセトン 40 mL に溶解し、二酸化マンガン 1.4 g を加えて室温で 24 時間攪拌した。セライトで濾過し、溶媒を留去して得られる 4-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-カルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.14 g に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 5 mL を加えて 1 時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物 0.75 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.73-1.96(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.94-3.04(m, 2H), 3.26-3.38(m, 2H), 3.54-3.64(m, 1H), 7.16(d, J=4.0Hz, 1H), 8.00(d, J=4.0Hz, 1H), 9.03(brs, 2H)

製造例 391



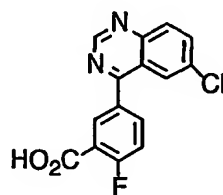
[1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-イル]-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) メタノン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 220 mg、(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル) ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 390 化合物) 250 mg、トリエチルアミン 0.31 mL、テトラヒドロフラン 4 mL の混合物を室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過した後に、溶媒を減圧留去後、SiO<sub>2</sub> シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 304 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.02-2.18(m, 4H), 2.62(s, 3H), 3.25-3.34(m, 2H), 3.35-3.44(m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 6.96(d, J=3.8Hz, 1H), 7.64(d, J=3.8Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.02(d, J=1.8Hz, 1H), 8.73(s, 1H)

### 製造例 3 9 2



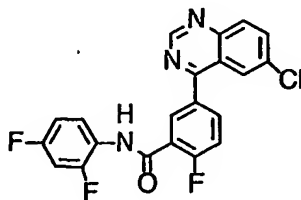
#### 5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル (製造例 3 8 8 化合物) 9 4 0 m g から 製造例 3 1 0 と同様の反応により、標題化合物 6 9 4 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.60(dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08-8.13(m, 2H), 8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 9.41(s, 1H)

### 製造例 3 9 3



#### 5-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロベンズアミド

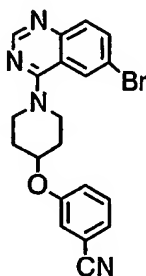
製造例 3 1 1 と同様の方法で、2-フルオロ-5-[6-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル]安息香酸 (製造例 3 9 2 化合物) 1 0 0 m g と 2,4-ジフルオロフェニルアミン 4 3 m g から標題化合物 7 2 m g

を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.84-6.92(m, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 8.8Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.90-7.96(m, 1H), 7.97(d, J=1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 8.34-8.42(m, 1H), 8.53(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 9.33(s, 1H)

製造例 394



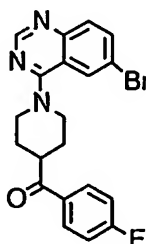
3-〔1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ〕-ベンゾニトリル

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン100mg、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル88mg、から 製造例391と同様の反応により、標題化合物81mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.00-2.09(m, 2H), 2.15-2.24(m, 2H), 3.72-3.78(m, 2H), 3.97-4.05(m, 2H), 4.65-4.71(m, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.78(dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.9, 0.6Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

製造例 395



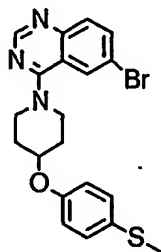
[1-(6-ブロモキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - (4-フルオロフェニル) メタノン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 100 mg、(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 100 mg、から 製造例 391 と同様の反応により、標題化合物 53 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04-2.12(m, 4H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.55-3.64(m, 1H), 4.33-4.40(m, 2H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.78(d, J=8.6Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 8.01-8.06(m, 3H), 8.75(s, 1H)

製造例 396



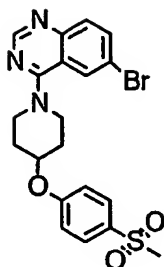
6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 600 mg、4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ] ピペリジン塩酸塩 640 mg、から 製造例 391 と同様の反応により、標題化合物 863 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.99-2.07(m, 2H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.46(s, 3H), 3.70-3.77(m, 2H), 3.96-4.03(m, 2H), 4.59-4.65(m, 1H), 6.89-6.93(m, 2H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.77(d, J=9.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.0, 1.9Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H), 8.73(s, 1H).

製造例 397



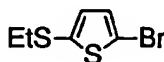
6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[4-(4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キナゾリン(製造例396化合物) 863mg、オキソン2.47gから製造例43と同様の反応により、標題化合物670mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.01-2.11(m, 2H), 2.16-2.26(m, 2H), 3.05(s, 3H), 3.73-3.82(m, 2H), 3.96-4.03(m, 2H), 4.75-4.82(m, 1H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.88-7.92(m, 2H), 8.02(d, J=1.8Hz, 1H), 8.75(s, 1H)

製造例398



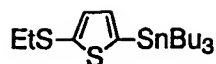
2-ブロモ-5-(エチルスルファニル)チオフェン

製造例45と同様の方法で、2-(エチルスルファニル)チオフェン2.8gから標題化合物4.05gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 2.76(q, J=7.2Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 6.88(d, J=4.0Hz, 1H), 6.92(d, J=4.0Hz, 1H)

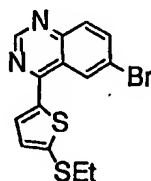
製造例399



トリブチル〔5-(エチルスルファニル)-2-チエニル〕スタナン

製造例 4 6 と同様の方法で、2-ブロモ-5-(エチルスルファニル)チオフェン(製造例 3 9 8 化合物) 4. 0 4 g から標題化合物の粗生成物 8. 4 5 g を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例 4 0 0



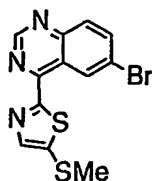
6-ブロモ-4-(5-エチルスルファニルチオフェン-2-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 7 3 0 m g とトリブチル〔5-(エチルスルファニル)-2-チエニル〕スタナン(製造例 3 9 9 化合物) 1. 3 g から標題化合物 5 3 8 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 3.03(q, J=7.2Hz, 2H), 7.20(t, J=4.0Hz, 1H), 7.71(d, J=4.0Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.98(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.61(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

製造例 4 0 1



6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニルチアゾール-2-イル)キナゾリン

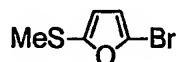
製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 7 7 m g と 5-メ

チルスルファニル-2-トリブチルスタニルチアゾール（製造例 217 化合物） 178 mg から標題化合物 64 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65(s, 3H), 7.92(s, 1H), 7.93(d, J=9.2Hz, 1H), 8.01(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 9.28(s, 1H), 9.92(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

製造例 402



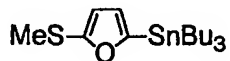
2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)フラン

製造例 45 と同様の方法で、2-(メチルスルファニル)フラン 2.69 g から標題化合物の粗生成物 831 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 6.28(d, J=3.2Hz, 1H), 6.43(d, J=3.2Hz, 1H)

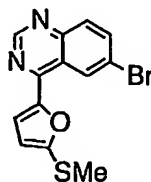
製造例 403



トリブチル[5-(メチルスルファニル)-2-フリル]スタナン

製造例 46 と同様の方法で、2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)フラン（製造例 402 化合物） 830 mg から標題化合物の粗生成物 1.42 g を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

製造例 404



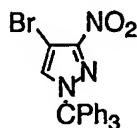
6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニルフラン-2-イル)キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 365 mg とトリブチル [5-(メチルスルファニル)-2-フリル] スタナン (製造例 403 化合物) 665 mg から標題化合物 92 mg を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.65(s, 3H), 6.59(d, J=3.2Hz, 1H), 7.59(d, J=3.2Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.96(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 9.06(d, J=2.0Hz, 1H), 9.23(s, 1H)

## 製造例 405

4-ブロモ-3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール

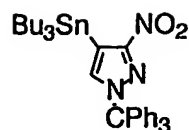
3-ニトロ-1H-ピラゾール (Janssen et. al., J. Org. Chem., 36, 3081 (1971) 記載化合物) 3.13 g、酢酸 60 mL の混合物に、室温で臭素 1.42 mL を加え 6 時間攪拌した。反応液を氷水に加えて、5 N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。4-ブロモ-3-ニトロ-1H-ピラゾールの粗生成物 5.41 g を淡褐色結晶として得た。この化合物から製造例 15 と同様の方法で、標題化合物 11.05 g を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(m, 6H), 7.27-7.40(m, 9H), 7.46(s, 1H)

## 製造例 406





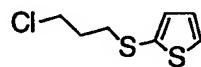
### 3-ニトロ-4-トリブチルスタニル-1-トリチル-1H-ピラゾール

4-ブロモ-3-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール（製造例405化合物）434mg、1, 1, 1, 2, 2, 2, -ヘキサブチルジスタナン1.26mL、トルエン10mLの混合物に窒素気流中、室温でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム12mgを加え4時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物130mgを白色として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.84(t, J=7.2Hz, 9H), 1.03(m, 6H), 1.24(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.43(m, 6H), 7.14(m, 7H), 7.33(m, 9H)

### 製造例407



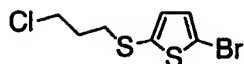
### 2-(3-クロロプロピルスルファニル)チオフェン

チオフェン-2-チオール2mL、炭酸カリウム5.86g、N,N-ジメチルホルムアミド40mLの混合物を氷水冷却下、1-ブロモ-3-クロロプロパン2.7mLを加え、次いで室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水+飽和食塩水(x2)、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製して標題化合物4.19gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04(m, 2H), 2.93(t, J=6.8Hz, 2H), 3.67(t, J=6.4Hz, 2H), 6.98(dd, J=5.6, 3.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 7.36(dd, J=5.6, 1.2Hz, 1H)

## 製造例 408

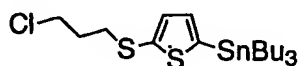
2-ブロモ-5-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン

製造例 45 と同様の方法で、2-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン (製造例 407 化合物) 1.54 g から標題化合物 1.91 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

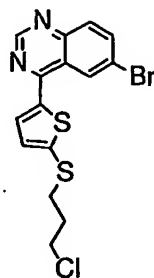
δ: 2.04(m, 2H), 2.90(t, J=6.8Hz, 2H), 3.68(t, J=6.4Hz, 2H), 6.93(m, 2H)

## 製造例 409

トリブチル [5-(3-クロロプロピルスルファニル) - 2-チエニル] スタナン

製造例 46 と同様の方法で、2-ブロモ-5-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン (製造例 408 化合物) 815 mg から標題化合物の粗生成物 1.37 g を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 製造例 410

6-ブロモ-4-[5-(3-クロロプロピルスルファニル) チオフェン-2-イル] キナゾリン

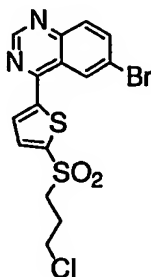
製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 487 mg とトリ

ブチル〔5-（3-クロロプロピルスルファニル）-2-チエニル〕スタナン  
 （製造例409化合物）964mgから標題化合物217mgを黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.18(m, 2H), 3.15(t, J=6.8Hz, 2H), 3.71(t, J=6.4Hz, 2H), 7.24(d, J=4.0Hz, 1H), 7.72(d, J=4.0Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.61(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

製造例411



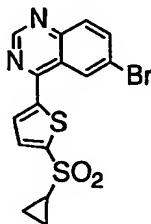
6-ブロモ-4-〔5-（3-クロロプロパン-1-スルホニル）チオフェン-2-イル〕キナゾリン

6-ブロモ-4-〔5-（3-クロロプロピルスルファニル）チオフェン-2-イル〕キナゾリン（実施例410化合物）215mgから製造例59と同様の方法で、標題化合物200mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.36(m, 2H), 3.48(t, J=6.8Hz, 2H), 3.70(t, J=6.4Hz, 2H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(d, J=4.0Hz, 1H), 8.05(m, 2H), 8.55(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.35(s, 1H)

製造例412



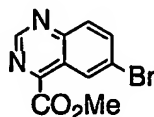
6-ブロモ-4-(5-シクロプロパンスルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン

6-ブロモ-4-[5-(3-クロロプロパン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]キナゾリン(製造例411化合物)198mg、よう化テトラブチルアンモニウム93mg、水酸化ナトリウム925mg、ベンゼン5mL、アセトン5mL、水10mLの混合物を一夜加熱還流した。反応液を氷水及び酢酸エチルの混合物に注ぎ有機層を分取し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物148mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18(m, 2H), 1.48(m, 2H), 2.70(m, 1H), 7.82(d, J=4.0Hz, 1H), 7.83(d, J=4.0Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 8.57(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

製造例413



6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸メチルエステル

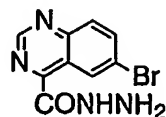
5-ブロモイサチン36.83g、20%水酸化カリウム55mLの混合物を40℃で10分攪拌した。反応液を40℃以下で減圧下濃縮し、残渣にエタノールを加えてさらに濃縮した。残渣にエタノールを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。5-ブロモイサチン酸カリウム塩の粗生成物39.25gを黄褐色結晶として得た。このカリウム塩27.97g、ギ酸ナトリウム18.2gの混合物に窒素気流中氷水冷却下で、酢酸ギ酸無水物(無水酢酸およびギ酸から調製)150mLを加えた。この反応液を徐々に室温に戻しながら、2日間攪拌した。結晶を濾取し、水洗して真空ポンプで減圧乾燥した。5-ブロモ-N-ホルミルイサチンの粗生成物22.01gを黄色結晶として得た。この化合物3.05g、1N水酸化ナ

トリウム 13 mL の混合物を 30℃ で 10 分攪拌した。水 26 mL を加え、氷水冷却下攪拌しながら 2 N 塩酸 8 mL を加えて析出した結晶を濾取した。この結晶とアンモニア (2 M エタノール溶液) 20 mL の混合物を封管中 100℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸アンモニウム塩の粗生成物 2.18 g を褐色結晶として得た。この塩と濃硫酸 0.67 mL、メタノール 50 mL の混合物を 4 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にし、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 983 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.15(s, 3H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.97(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.47(s, 1H)

#### 製造例 414



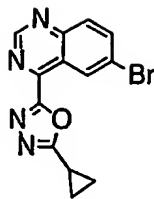
#### 6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸 ヒドラジド

6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸メチルエステル (製造例 413 化合物) 961 mg、ヒドラジン-水和物 0.9 mL、メタノール 70 mL の混合物を室温で 30 分攪拌し、析出した結晶を濾取した。濾液を減圧下濃縮し、さらに結晶を得た。トータル 838 mg の標題化合物を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.20(brs, 2H), 7.97(d, J=9.2Hz, 1H), 8.04(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 9.19(brs, 1H), 9.32(s, 1H), 9.65(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 415



6-ブロモ-4-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

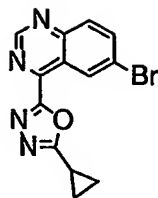
6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸ヒドラジド（製造例414化合物）796 mg、炭酸水素ナトリウム380 mg、テトラヒドロフラン15 mL、水15 mLの混合物に、室温でシクロプロパンカルボニルクロリド0.4 mLを加え1時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム130 mg、シクロプロパンカルボニルクロリド0.13 mLをさらに加え一夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩、テトラヒドロフランを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶を濾取し、真空ポンプで減圧乾燥した。シクロプロパンカルボン酸N'-(6-ブロモキナゾリン-4-カルボニル)ヒドラジドの粗生成物996 mgを淡褐色結晶として得た。このカルボン酸ヒドラジド体450 mg、ピリジン0.24 mL、無水ジクロロメタン20 mLの混合物を窒素気流中氷-エタノールドライアイスで-10℃以下に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.48 mLを少しずつ加えた。同温度で30分撹拌後、反応液を氷水冷却下0℃付近で40分、次いで室温で1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物282 mgを黄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.28-1.42(m, 4H), 2.37(m, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.08(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H),

9.49(s, 1H), 9.68(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 6



#### 6-ブロモ-4-(5-シクロプロピル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)キナゾリン

製造例 4 1 5 の合成過程で得られたシクロプロパンカルボン酸 *N'*-(6-ブロモキナゾリン-4-カルボニル)ヒドラジド 1 8 2 mg から製造例 2 7 7 と同様の方法で、標題化合物 1 0 8 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.33(m, 4H), 2.53(m, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 8.05(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 9.34(s, 1H), 9.90(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 7



#### 6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモキナゾリン-4-カルボン酸ヒドラジド (製造例 4 1 4 化合物) 1. 3 4 g から製造例 2 7 9 と同様の方法で、標題化合物 1. 3 2 g を淡赤褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.88(s, 3H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 9.49(s, 1H), 9.66(dd,

J=2.0, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 8



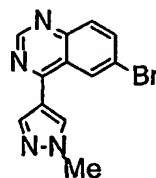
#### 6-ブロモ-4-(5-メトキシ[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-ブロモ-4-(5-メチルスルファニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン(製造例4.17化合物)から製造例280と同様の方法で、標題化合物71mgを淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.37(s, 3H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H), 9.61(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H)

#### 製造例 4 1 9



#### 6-ブロモ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

製造例96と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン365mgと4-トリブチルスタニル-1-トリチル-1H-ピラゾール1.14gから6-ブロモ-4-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンの粗生成物393mgを淡黄色アモルファスとして得た。この化合物391mg、5N塩酸7.2mL、テトラヒドロフラン10mL、メタノール10mLの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢



酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後得られた残渣に酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。これを真空乾燥することにより 6-ブロモ-4-(1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリンの粗生成物 135 mg を淡黄色結晶として得た。水素化ナトリウム 30 mg を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 5 mL に懸濁させ、窒素気流中氷水冷却下に攪拌しながら、この化合物 130 mg の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液 5 mL を加え 15 分攪拌した後、よう化メチル 44  $\mu$ l を加え一夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水 (x 2)、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 98 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 4.07(s, 3H), 7.94(dd, *J*=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.98(dd, *J*=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.49(dd, *J*=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

製造例 420



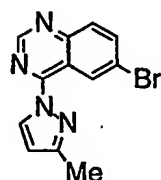
6-ブロモ-4-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 584 mg と 4-トリブチルスタニル-1-メチル-1*H*-イミダゾール 1.13 g から、標題化合物 143 mg を黄褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.84(s, 3H), 7.64(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.93(dd,  $J=9.2$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 9.19(s, 1H), 9.94(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

製造例 4 2 1



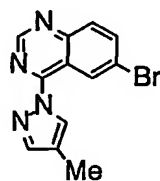
6-ブロモ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 73 mg と 3-メチル-1*H*-ピラゾール 30 mg から、標題化合物 60 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.48(s, 3H), 6.38(dd,  $J=2.8$ ,  $0.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97(dd,  $J=8.8$ ,  $2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.71(dd,  $J=2.8$ ,  $0.4\text{Hz}$ , 1H), 9.05(s, 1H), 9.86(dd,  $J=2.4$ ,  $0.8\text{Hz}$ , 1H)

製造例 4 2 2



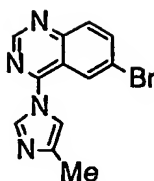
6-ブロモ-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 100 mg と 4-メチル-1*H*-ピラゾール 41 mg から、標題化合物 63 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.21(s, 3H), 7.77(s, 1H), 7.90(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97(dd,  $J=8.8$ ,  $2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.55(s, 1H), 9.05(s, 1H), 9.81(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

## 製造例 4 2 3

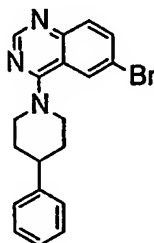
6-ブロモ-4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 2 4 3 m g と 4-メチル-1 H-イミダゾール 1 4 8 m g から、標題化合物 7 5 m g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.38(s, 3H), 7.39(t, J=1.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.07(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.19(d, J=1.2Hz, 1H), 8.38(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 9.10(s, 1H)

## 製造例 4 2 4

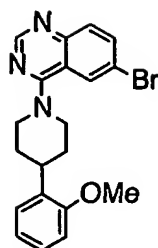
6-ブロモ-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)キナゾリン

製造例 9 6 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 9 8 m g と 4-フェニルピペリジン 7 8 m g から、標題化合物 1 1 4 m g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.92-2.08(m, 4H), 2.88(m, 1H), 3.26(m, 2H), 4.48(m, 2H), 7.26(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

## 製造例 4 2 5



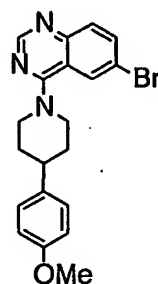
6-ブロモ-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 50 mg と 4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン 47 mg から、標題化合物の粗生成物 90 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.88-1.98(m, 2H), 2.85(m, 2H), 3.85(s, 3H), 4.02(m, 2H), 4.46(m, 2H), 5.89(m, 1H), 6.91(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 6.95(ddd, J=7.6, 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.08(dd, J=2.0, 0.4Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

製造例 426



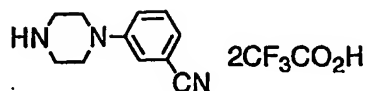
6-ブロモ-4-[4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン

製造例 96 と同様の方法で、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン 100 mg と 4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン 94 mg から、標題化合物の粗生成物 182 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.88-2.08(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.26(m, 2H), 3.80(s, 3H), 4.46(m, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.80(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 8.04(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(s, 1H)

#### 製造例 4 2 7



#### 3-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル・2トリフルオロ酢酸塩

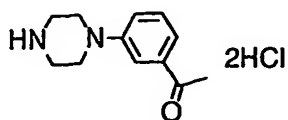
3-ブロモベンゾニトリル 2.0 g、1-Boc-ピペラジン 2.5 g、ナトリウム *t*-ブトキシド 1.5 g、(+)-BINAP 50 mg、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム 30 mg 及びトルエン 50 mL の混合物を 80℃で3時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水により洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去後残渣をトリフルオロ酢酸 20 mL と室温で20分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し標題化合物 110 mg を茶褐色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.38(m, 4H), 3.48(m, 4H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.25(d, J=8.0, 1H), 7.41(t, J=8.0, 1H)

製造例 4 2 7 と類似の操作によりブロモベンゼン誘導体と 1-Boc-ピペラジンから製造例 4 2 8 から製造例 4 3 3 の化合物を合成した

#### 製造例 4 2 8

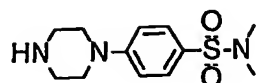


#### 1-(3-ピペラジン-1-イルフェニル)エタノン・2塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.56(s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.43(m, 4H), 7.22-7.48 (m, 4H)

製造例 4 2 9

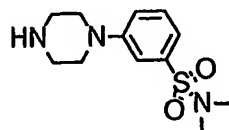


N, N-ジメチル-4-ピペラジン-1-イル-ベンゼンスルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.51(s, 6H), 2.81 (m, 4H), 3.22(m, 4H), 7.04(d, J=8.4, 2H), 7.49(d, J=8.4, 2H)

製造例 4 3 0

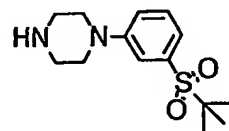


N, N-ジメチル-3-ピペラジン-1-イル-ベンゼンスルホンアミド <sup>1</sup>H-NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  : 2.58(s, 6H), 3.04 (m, 4H), 3.26(m, 4H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.27(d, J=8.4, 1H), 7.47(t, J=8.4, 1H)

製造例 4 3 1

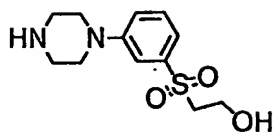


1-〔3-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル〕ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 1.38(s, 9H), 3.01 (m, 4H), 3.20(m, 4H), 7.12-7.42(m, 4H)

製造例 4 3 2

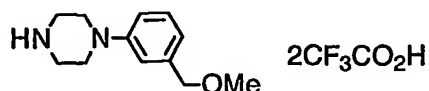


2 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゼンスルホニル) エタノール

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.02(m, 4H), 3.22(m, 4H), 3.63(m, 2H), 4.00(m, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.44(t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 3 3



1 - (3 - メトキシメチルフェニル) ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.20(m, 4H), 3.25(s, 3H), 3.32(m, 4H), 4.34(s, 2H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 7.22(t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 3 4



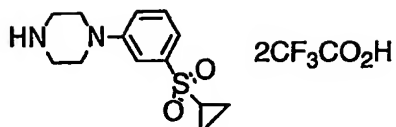
1 - (3 - シクロプロピルフェニル) ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩

3-ブロモアセトフェノン 50 g から J. Org. Chem., 1976, 41, 2263 に記載の方法により 3-シクロプロピルブロモベンゼン 34 g を合成し、このうち 2 g を用い製造例 4 2 7 に記載の方法により 標題化合物 520 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 0.63(m, 2H), 0.90(m, 2H), 1.83(m, 1H), 3.20(m, 4H), 3.30(m, 4H), 6.54(d, J=8.0Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10(t, J=8.0Hz, 1H)

## 製造例 4 3 5



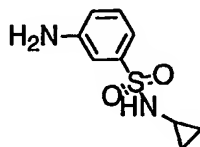
1 - (3 - シクロプロピルスルホニルフェニル) ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩

3 - プロモベンゼンチオール 10 g から J. Org. Chem., 1985, 50, 1327 に記載の方法により 3 - (シクロプロピルスルホニル) プロモベンゼン 2.1 g を合成し、この原料を用い製造例 4 2 7 に記載の方法により標題化合物 480 mg を茶褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.55-0.65(m, 4H), 2.24(m, 1H), 3.01(m, 4H), 3.20(m, 4H), 7.08(m, 1H), 7.30-7.40(m, 3H)

## 製造例 4 3 6



3 - アミノ - N - シクロプロピル - ベンゼンスルホンアミド

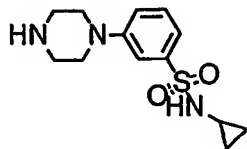
3 - ニトロベンゼンスルホニルクロライド 2.0 g、シクロプロピルアミン 1.8 g 及びテトラヒドロフラン 50 mL の混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒 100 mL に溶解し 10 % パラジウム炭素を 50 mg 加え常圧下 12 時間水素添加を行った。反応混合物をセライトによりろ過し、溶媒を減圧留去後標題化合物 1.5 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)



$\delta$ : 0.55-0.68(m, 4H), 2.22(m, 1H), 3.93(s, 2H), 4.93(s, 1H), 6.85(m, 1H), 7.18(t, J=1.6Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 2H)

#### 製造例 4 3 7



#### 1-3-(シクロプロピルアミノ) スルホニルフェニルピペラジン

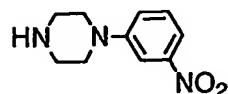
3-(シクロプロピルアミノ) スルホニルアニリン 2.1 g、ビス(2-クロロエチル) アミン・塩酸塩 2.0 g 及び 1,2-ジクロロベンゼン 100 mL の混合物を 190℃ から 200℃ で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにより抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しし標題化合物 60 mg を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.00(m, 2H), 1.34(m, 2H), 2.46(m, 1H), 3.02(m, 4H), 3.22(m, 4H), 7.12(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.36-7.42(m, 2H)

製造例 4 3 7 と同様にしてアニリン誘導体より製造例 4 3 8 の化合物を合成した。

#### 製造例 4 3 8

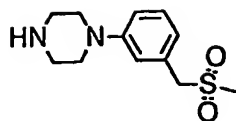


#### 1-(3-ニトロ) フェニルピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.03(m, 4H), 3.23(m, 4H), 7.18(m, 1H), 7.36(t, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.72(m, 2H)

#### 製造例 4 3 9



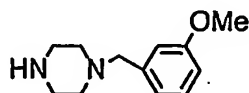
### 1-(3-メチルスルホニルメチルフェニル) ピペラジン

3-ブロモメチルニトロベンゼン 5.0 g、ナトリウムチオメトキシドから文献既知の方法により、1-メチルスルファニルメチル-3-ニトロベンゼン 4.8 g を合成し、この化合物を製造例 367 に記載の方法により酸化し 1-メチルスルホニルメチル-3-ニトロベンゼン 4.2 g を得た。この化合物を製造例 436 に記載の方法により接触還元し、さらに製造例 437 と同様の操作を行い標題化合物 2.8 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.74(s, 3H), 3.0 (m, 4H), 3.18(m, 4H), 4.20(s, 2H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92-6.96(mt, 2H), 7.8(t, J=8.0Hz, 1H)

### 製造例 440



### 1-(3-メトキシベンジル) ピペラジン

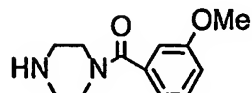
3-メトキシ ベンジルクロライド 2.0 g、1-Boc ピペラジン 2.9 g、トリエチルアミン 5 mL、テトラヒドロフラン 20 mL の混合物を室温で 20 分間攪拌した。混合を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸 20 mL に加え室温で 20 分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後残渣をメタノールに懸濁し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和した。溶媒を減圧留去し残渣をジクロロメタンに懸濁しNHシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し標題化合物 2.4 g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.68 (m, 4H), 3.15(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.20(s, 2H), 6.80-6.90 (m, 3H), 7.24(t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 4 0 と同様な操作によりハロゲン誘導体と 1-*t*-ブトキシカルボニル  
ピペラジンから製造例 4 4 1 から 4 4 3 の化合物を合成した。

製造例 4 4 1

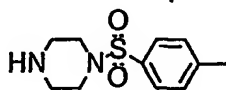


(3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル-メタノン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.52-2.71 (m, 4H), 3.15-3.52(m, 4H), 3.74(s, 3H), 4.20(s, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H),  
6.97(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.32(t, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 4 2

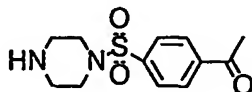


1-(トルエン-4-スルホニル) ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.42(s, 3H), 2.88-2.98 (m, 8H), 7.32(d, J=8.4Hz, 2H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H)

製造例 4 4 3

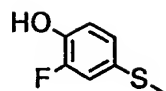


1-[4-(ピペラジン-1-スルホニル) フェニル] エタノン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.66(s, 3H), 2.90-3.04 (m, 8H), 7.84(d, J=8.0Hz, 2H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H)

製造例 4 4 4



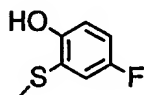
#### 2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノール

4-ブロモ-2-フルオロ-1-メトキシメトキシベンゼン 5 g を無水テトラヒドロフラン 50 mL に溶かし、 $-70^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液) 13.4 mL を滴下した。1 時間攪拌後、ジメチルジスルフィド 2.1 mL を滴下し  $-70^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、 $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温して 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え 30 分攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、2-フルオロ-1-メトキシメトキシ-4-メチルスルファニルベンゼン 3.67 g を得た。これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 4 mL を加えて 1 時間放置した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 1.01 g を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.45(s, 3H), 5.14(brs, 1H), 6.98(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.99(ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06(dd,  $J=11.2, 2.1\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 445



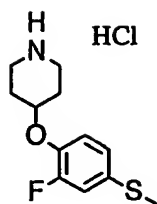
#### 4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノール

2-ブロモ-4-フルオロ-1-メトキシメトキシベンゼン 5.26 g から、製造例 444 と同様の方法で反応させ、標題化合物 1.10 g を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.36(s, 3H), 6.31(s, 1H), 6.89-6.97(m, 2H), 6.99(ddd,  $J=8.0, 2.8, 0.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 446



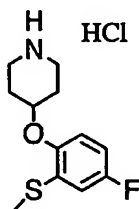
#### 4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン・塩酸塩

2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノール（製造例D088化合物）1.01 g、4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸 *t*-ブチルエステル1.28 g、トリフェニルフォスフィン2.5 g、ジエチルアゾジカルボキシレート（40%トルエン溶液）4.2 gの無水テトラヒドロフラン（30 mL）溶液を、窒素気流下8時間加熱還流した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルクロマト（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル1.41 gを得た。これに4N塩化水素酢酸エチル溶液5 mLを加えて1時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物780 mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.81-1.91(m, 2H), 2.05-2.13(m, 2H), 2.28(s, 3H), 3.01-3.08(m, 2H), 3.17-3.23(m, 2H), 4.56-4.62(m, 1H), 7.05(ddd, J=8.8, 2.4, 1.2Hz, 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 9.02(brs, 2H)

#### 製造例447



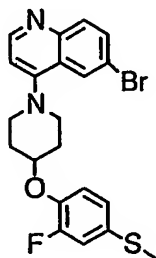
#### 4-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ) ピペリジン・塩酸塩

4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノール（製造例445化合物）1.1 gから、製造例446と同様の方法により、標題化合物726 mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.85-1.91(m, 2H), 2.03-2.10(m, 2H), 2.41(s, 3H), 3.06-3.10(m, 2H), 3.12-3.23(m, 2H), 4.66-4.72(m, 1H), 6.92(td, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 7.01(dd, J=9.4, 2.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=9.4, 4.8Hz, 1H), 9.02(brs, 1H), 9.13(brs, 1H)

製造例 4 4 8



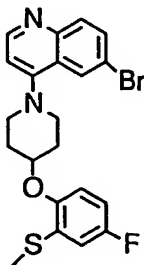
6-ブロモ-4-[4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 300mg と 4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 (製造例 4 4 6 化合物) 330mg から製造例 8 2 と同様の方法で反応させ、標題化合物 302mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.11-2.27(m, 4H), 2.47(s, 3H), 3.10-3.18(m, 2H), 3.43-3.52(m, 2H), 4.50-4.59(m, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.97-7.02(m, 2H), 7.72(dt, J=6.8, 2.2Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.13(d, J=2.2Hz, 1H), 8.71-8.73(m, 1H)

製造例 4 4 9



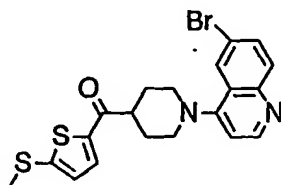
6-ブロモ-4-[4-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 300mg と 4-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 (製造例 447 化合物) 330mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 318mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.11-2.27(m, 4H), 2.42(s, 3H), 3.14-3.21(m, 2H), 3.46-3.54(m, 2H), 4.59-4.63(m, 1H), 6.75-6.87(m, 3H), 6.91(d, J=5.2Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

製造例 450



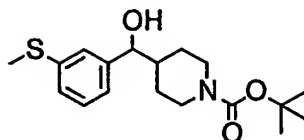
[1-(6-ブロモ-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-(5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 230mg と (5-メチルスルファニルチオフェン-2-イル)ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩 (製造例 390 化合物) 250mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 206mg を淡橙色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.05-2.11(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.97(td, J=12.2, 2.4Hz, 2H), 3.25-3.33(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H), 6.88(d, J=5.0Hz, 1H), 6.96(d, J=4.0Hz, 1H), 7.63(d, J=4.0Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.2Hz, 1H), 8.72(d, J=5.0Hz, 1H)

## 製造例 4 5 1



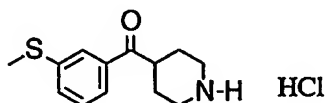
4-〔ヒドロキシ-（3-メチルスルファニルフェニル）-メチル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-ブロモ-3-メチルスルファニルベンゼン 950 mg と 4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.0 g から、製造例 2 2 3 と同様の方法により、標題化合物 740 mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.21-1.30(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.55-1.77(m, 2H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.50-2.77(m, 2H), 3.99-4.22(m, 2H), 4.35(d, J=7.2Hz, 1H), 7.03-7.07(m, 1H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.24-7.29(m, 1H)

## 製造例 4 5 2



（3-メチルスルファニルフェニル）-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩

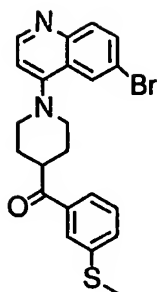
4-〔ヒドロキシ-（3-メチルスルファニルフェニル）-メチル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（製造例 4 5 1 化合物） 689 mg から製造例 3 9 0 と同様の方法で反応させ、標題化合物 66 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.66-1.79(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.99-3.07(m, 2H), 3.29-3.37(m, 2H), 3.72-3.81(m, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 7.75-7.80(m, 2H)

## 製造例 4 5 3





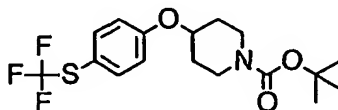
〔1-（6-ブロモキノリン-4-イル）ピペリジン-4-イル〕-（3-メチル  
スルファニルフェニル）メタノン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 62 mg と（3-メチルスルファニルフェニル）  
-ピペリジン-4-イル-メタノン・塩酸塩（製造例 452 化合物）66 mg から  
製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 66 mg を無色アモルファスとし  
て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.04-2.23(m, 4H), 2.55(s, 3H), 2.97-3.04(m, 2H), 3.46-3.54(m, 1H), 3.62-3.68(m, 2H),  
6.89(d, J=5.0Hz, 1H), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.70-7.74(m, 2H), 7.86(t,  
J=1.8Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=5.0Hz, 1H)

製造例 454



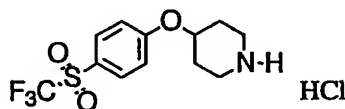
4-（4-トリフルオロメチルスルファニルフェノキシ）ピペリジン-1カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル

4-トリフルオロメチルスルファニルフェノール 2 g、4-ヒドロキシ-1-ピ  
ペリジンカルボン酸 t-ブチルエステル 2.07 g、トリフェニルフォスフィン  
3.2 g、ジエチルアゾジカルボキシレート（40%トルエン溶液）5.4 g の無  
水テトラヒドロフラン（40 mL）溶液を窒素気流下で24時間加熱還流した。水  
を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、NHシリカゲルクロマト（ヘ  
キサン/酢酸エチル）で精製して、標題化合物 3.07 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.46(s, 9H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.87-1.96(m, 2H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.54-3.73(m, 2H),  
4.48-4.52(m, 1H), 6.89-6.94(m, 2H), 7.53-7.58(m, 2H)

## 製造例 4 5 5

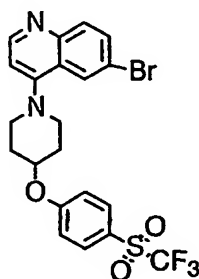
4-(4-(トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩

4-(4-(トリフルオロメチルスルファニルフェノキシ)ピペリジン-1カルボン酸 *t*-ブチルエステル (製造例 4 5 4 化合物) 1.5 g の (四塩化炭素-アセトニトリル-水 = 1 : 1 : 2) 混合溶液 60 mL に、氷冷攪拌下、過ヨウ素酸ナトリウム 2.55 g、ルテニウム (III) クロリド水和物 0.4 mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。水、炭酸水素ナトリウム溶液を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルクロマト (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、4-(4-(トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.3 g を得た。これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 2 mL を加えて 1 時間放置した。溶媒を留去して析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄して、標題化合物 965 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.87-1.96(m, 2H), 2.14-2.20(m, 2H), 3.06-3.12(m, 2H), 3.21-3.27(m, 2H), 4.91-4.97(m, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 8.03-8.07(m, 2H), 9.11 (brs, 2H)

## 製造例 4 5 6



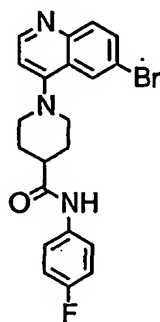
6-ブロモ-4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]キノリン

6-ブロモ-4-クロロキノリン 290 mg と 4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 (製造例 455 化合物) 400 mg から製造例 82 と同様の方法で反応させ、標題化合物 297 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.14-2.23(m, 2H), 2.29-2.37(m, 2H), 3.17-3.24(m, 2H), 3.43-3.51(m, 2H), 4.77-4.81(m, 1H), 6.91(d, J=4.8Hz, 1H), 7.14-7.17(m, 2H), 7.73(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 7.97-8.01(m, 2H), 8.14(d, J=2.2Hz, 1H), 8.74(d, J=4.8Hz, 1H)

製造例 457



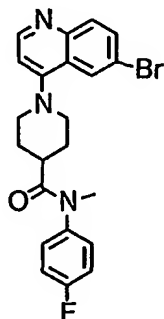
1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(4-フルオロフェニル)アミド

1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボン酸 50 mg のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 0.34 mL とイソブチルクロロフォルメート 0.13 mL を加えて窒素気流下にて 0.5 時間攪拌した。この溶液に、4-フルオロアニリン 1.5 mL のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) を加え、60℃で 2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 73 mg を淡紫色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.94-2.05(m, 4H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.84-2.95(m, 2H), 3.53-3.62(m, 2H), 7.09(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.19(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.83(dd,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.10(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.73(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 10.06(brs, 1H)

#### 製造例 4 5 8



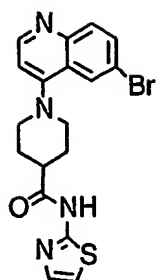
#### 1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロフェニル) メチルアミド

1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロフェニル) アミド (製造例 4 5 7 化合物) 100 mg の *N, N*-ジメチルホルムアミド 3 mL 溶液に、水素化ナトリウム 10 mg を加えて 15 分間攪拌し、氷冷下でヨードメタン 15  $\mu\text{L}$  を加えて 3.5 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出して無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、これを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、標題化合物 92 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.74-1.83(m, 2H), 2.15-2.26(m, 2H), 2.38-2.46(m, 1H), 2.55-2.64(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.47-3.56(m, 2H), 6.74(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.24(m, 4H), 7.69(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.73(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 4 5 9



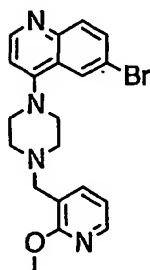
1-(6-ブロモキノリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボン酸 400 mg と 2-アミノ-チアゾール 2.1 g から、製造例 457 と同様の方法により、標題化合物 208 mg を淡肌色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.94-2.08(m, 4H), 2.74-2.84(m, 1H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H), 7.09(d, J=5.2Hz, 1H), 7.23(d, J=3.4Hz, 1H), 7.49(d, J=3.4Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.09(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H), 12.23(brs, 1H)

製造例 460



3-{{[4-(6-ブロモ-4-キノリル) ピペラジン-1-イル]メチル}-2-ピリジル} メチル エーテル

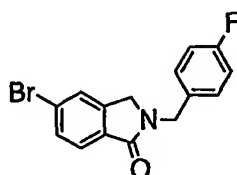
1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピペラジン (製造例 361) 200 mg と 6-ブロモ-4-クロロキノリン 234 mg から、製造例 82 と同様の方法により、標題化合物 15 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 2.76-2.86(m, 4H), 3.22-3.30(m, 4H), 3.66(s, 2H), 3.99(s, 3H), 6.86(dd, J=4.8, 2.0Hz,

1H), 6.90(dd, J=4.8, 4.8Hz, 1H), 7.70(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 8.09(bd, 2H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

#### 製造例 461



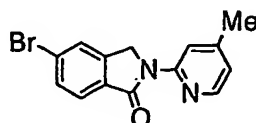
#### 5-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチルエステル458mg、N-ブロモスクシンイミド427mg、 $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル25mg、四塩化炭素10mLの混合物を30分加熱還流した。N-ブロモスクシンイミド50mgを加えさらに30分加熱還流した。反応液を冷却し、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮した。4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチルエステルの粗生成物773mgを淡黄色油状物として得た。この化合物と4-フルオロベンジルアミン546mg、トリエチルアミン0.34mL、メタノール10mLの混合物を2日間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶を濾取後真空ポンプで減圧乾燥し、標題化合物219mgを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.24(s, 2H), 4.75(s, 2H), 7.03(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.55(dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H)

#### 製造例 462



#### 5-ブロモ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイソイン

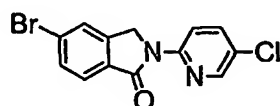
ドーラー 1-オン

製造例 461 の合成過程で得られた 4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル<sup>1</sup>の粗生成物 1.84 g、2-アミノ-4-ピコリン 811 mg から製造例 461 と同様の方法で、標題化合物 155 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.43(s, 3H), 5.08(s, 2H), 6.91(m, 1H), 7.64(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.71(d, J=1.6Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 8.25(d, J=4.8Hz, 1H), 8.47(d, J=1.2Hz, 1H)

## 製造例 463



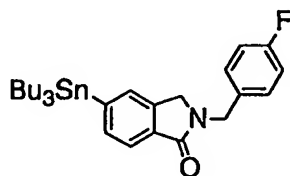
5-ブロモ-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

製造例 461 の合成過程で得られた 4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル<sup>1</sup>の粗生成物 3.68 g、2-アミノ-5-クロロピリジン 1.93 g から製造例 461 と同様の方法で、標題化合物 218 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 5.05(s, 2H), 7.65(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.72(d, J=1.2Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 8.34(dd, J=2.4, 0.4Hz, 1H), 8.63(dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H)

## 製造例 464



2-(4-フルオロベンジル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

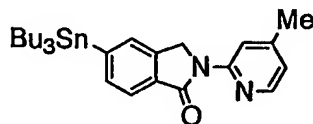
5-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドール-

1-オン（製造例461化合物）100mg、1, 1, 1, 2, 2, 2, -ヘキサブチルジスタナン0.4mL、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム10mgから製造例406と同様の方法で、標題化合物102mgを淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.87(t, J=7.2Hz, 9H), 1.07(m, 6H), 1.31(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.52(m, 6H), 4.25(s, 2H), 4.77(s, 2H), 7.01(t, J=8.8Hz, 2H), 7.29(m, 2H), 7.49(d, J=0.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=7.6, 0.4Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H)

製造例465



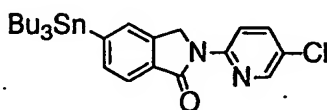
2-(4-(tributylstannyl)phenyl)-5-(2-methylpyridin-2-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

5-ブromo-2-(4-(tributylstannyl)phenyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one（製造例462化合物）155mg、1, 1, 1, 2, 2, 2, -ヘキサブチルジスタナン0.65mL、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム14mgから製造例406と同様の方法で、標題化合物153mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90(t, J=7.2Hz, 9H), 1.13(m, 6H), 1.36(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.55(m, 6H), 5.08(s, 2H), 6.90(d, J=5.2Hz, 1H), 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.85(d, J=7.2Hz, 1H), 8.25(d, J=5.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H)

製造例466





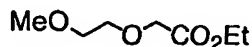
2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-トリブチルスタニル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン

5-ブロモ-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(製造例463化合物) 216mg、1,1,1,2,2,2-ヘキサブチルジスタナン0.85mL、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム17mgから製造例406と同様の方法で、標題化合物202mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88(t, J=7.2Hz, 9H), 1.13(m, 6H), 1.35(sext, J=7.2Hz, 6H), 1.57(m, 6H), 5.06(s, 2H), 7.61(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64(d, J=0.8Hz, 1H), 7.72(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.85(d, J=7.6Hz, 1H), 8.34(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.67(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H)

製造例467



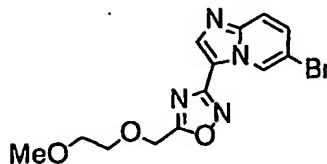
(2-メトキシエトキシ) 酢酸 エチルエステル

(2-メトキシエトキシ) 酢酸 10gと濃硫酸 1mLのエタノール溶液 150mLを3時間加熱還流した後、溶媒を留去した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥後、溶媒を留去し、標題化合物 9.5g(無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 3.89(s, 3H), 3.56-3.64(m, 2H), 3.70-3.78(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(d, J=5.2Hz, 1H)

製造例468



6-ブロモ-3-[5-(2-メトキシエトキシメチル)-[1,2,4]オキサ

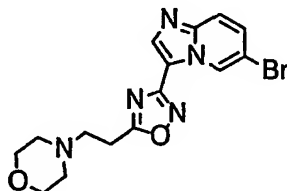
ジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）300mg からアシル化剤に（2-メトキシエトキシ）酢酸 エチルエステル 290mg を用いて反応を行い、標題化合物 170mg（無色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.41(s, 3H), 3.64-3.68(m, 2H), 3.85-3.90(m, 2H), 4.93(s, 2H), 7.47(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 9.32-9.34(m, 1H)

## 製造例 469

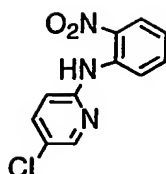
6-ブロモ-3-[5-(2-モルホリン-4-イルエチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

製造例 263 と同様にして、6-ブロモ-N-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシアミジン（製造例 244 化合物）300mg からアシル化剤に、3-モルホリン-4-イルプロピオン酸 メチルエステル 0.29mL を用いて反応を行い、標題化合物 158mg（淡黄色結晶）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.52-2.60(m, 4H), 2.94(t, J=7.2Hz, 2H), 3.19(t, J=7.2Hz, 2H), 3.66-3.74(m, 2H), 7.46(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 9.34(dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H)

## 製造例 470



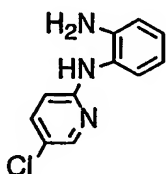
(5-クロロピリジン-2-イル) - (2-ニトロフェニル) アミン

5-クロロ-2-アミノピリジン 5.8 g のジメチルスルホキシド (100 mL) 溶液に水酸化カリウム粉末 9.9 g、続いて、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン 5.0 g を徐々に加えて、窒素雰囲気下 20℃ で 4 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、標題化合物 6.02 g を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92(dd, J=8.7, 0.8Hz, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.56-7.62(m, 2H), 8.24(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.29(d, J=1.7Hz, 1H), 8.70(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 10.19(brs, 1H)

製造例 471



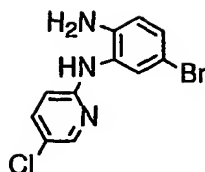
N-(5-クロロピリジン-2-イル) ベンゼン-1,2-ジアミン

(5-クロロピリジン-2-イル) - (2-ニトロフェニル) アミン (製造例 470 化合物) 6.02 g から製造例 332 と同様の操作を行い、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、標題化合物 3.91 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.83(brs, 2H), 6.18(brs, 1H), 6.36(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 6.78(td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 6.82(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.08-7.17(m, 2H), 7.38(dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 8.10(dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H)

## 製造例 472



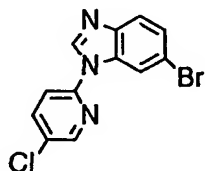
4-ブロモ-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(製造例471化合物) 2 gをN、N-ジメチルホルムアミド40 mLに溶解させ、N-ブロモスクシンイミド1.45 gを氷冷下にて徐々に加えて1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物621 mgを濃赤色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.82 (brs, 2H), 6.09 (brs, 1H), 6.41 (dd, J=8.9, 0.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.6Hz, 1H)

## 製造例 473



6-ブロモ-1-(5-クロロピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

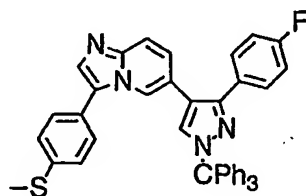
4-ブロモ-N2-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

ン（製造例 4 7 2 化合物） 6 4 7 m g から製造例 3 3 4 と同様の操作を行い、標題化合物 3 6 7 m g を濃紫色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.48 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.5Hz, 1H)

#### 実施例 1



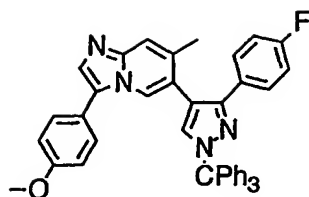
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 1 5 0 m g、4-メチルチオフェニルボロン酸 5 3 m g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 1 3 m g および粉末炭酸カリウム 9 6 m g をトルエン 1 m L、エタノール 1. 5 m L および水 0. 3 m L の混合液中で窒素雰囲気下、8 0 - 9 0 °C で 4 時間加熱した。溶媒を留去後 NH シリカゲルカラム（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、標記化合物 1 3 8 m g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45 (s, 3H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.12 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.19 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.21-7.26 (m, 8H), 7.31-7.36 (m, 9H), 7.44 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.63 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)

#### 実施例 2

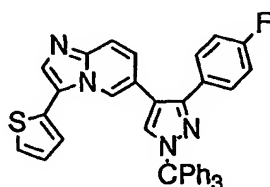


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン  
 3-ブromo-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 200mg と 4-メトキシフェニルボロン酸 62mg から実施例 1 と同様の方法により 標題化合物 158mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.08 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 6.97 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 11H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.47 (t, J=0.8Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)

実施例 3



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

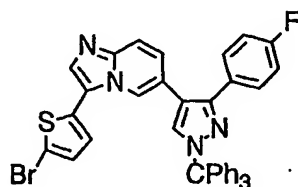
製造例 39 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 4.41g と 2-チエニボロン酸 1g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 340mg を 2N 炭酸ナトリウム水溶液 10mL、エタノール 15mL、トルエン 15mL の混合液中で 80℃ で 3 時間加熱した。ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標記化合物 3g を無色結晶として

得た（再結晶溶媒：メタノール／エーテル）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.96(dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 6.97-7.04(m, 2H), 7.09(dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.21-7.27(m, 6H), 7.31-7.37(m, 9H), 7.36(dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.58(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 8.17(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 4



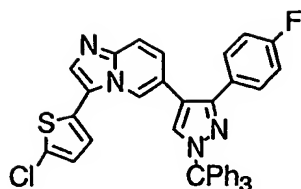
3-(5-ブロモ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 3 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 500 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 5 mL に *N*-プロモスクシンイミド 160 mg を加え 1 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 30 分攪拌後、酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ジクロロメタン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物 612 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.70 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.02 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.04 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.13 (dd, 9.2, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 6H), 7.32-7.37 (m, 9H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.09 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 5



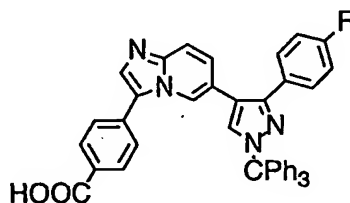
3-(5-クロロ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン80mg、5-クロロ-2-チエニルボロン酸27mgを実施例3と同様に反応させ、標題化合物を淡黄色アモルファスとして70mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.71(d, J=4.0Hz, 1H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 7.02(m, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.44(m, 3H), 7.58(d, J=9.2Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 8.08(brs, 1H)

実施例6



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}安息香酸

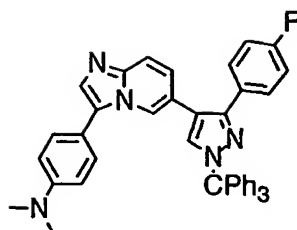
製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン80mg、4-カルボキシフェニルボロン酸27mgを実施例3と同様に反応させ、標題化合物28mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.26(m, 7H), 7.36(m, 11H), 7.48(m, 4H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25(brs, 1H)

実施例7





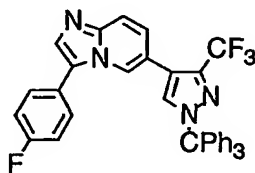
N, N-ジメチル-4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン

製造例39で得られた6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン129mg、4- (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸43mgを実施例3と同様に反応させ、標題化合物109mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.00(s, 6H), 6.70(d, J=8.8Hz, 2H), 7.04(m, 3H), 7.14(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.42(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.56(dd, J=9.2, 0.4Hz; 1H), 8.01(brs, 1H)

実施例8



3- (4-フルオロフェニル) -6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

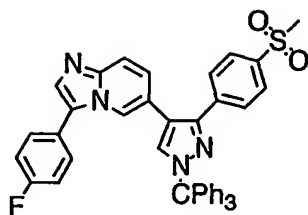
製造例44で得られた3-ヨード-6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン100mg、4-フルオロフェニルボロン酸30mgを実施例3と同様に反応させ、標題化合物88mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.15(m, 7H), 7.23(m, 2H), 7.34(m, 9H), 7.46(d, J=0.8Hz, 1H), 7.53(m, 2H), 7.65(dd,

$J=9.2, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.67(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.33(\text{brs}, 1\text{H})$

#### 実施例 9



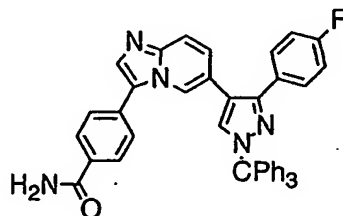
3-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 43 で得られた 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン 268 mg、4-フルオロフェニルボロン酸 64 mg および テトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム 22 mg をトルエン 1 mL、エタノール 1.5 mL、2N 炭酸ナトリウム水溶液 0.6 mL の混合液中で窒素雰囲気下 85℃ で 3 時間加熱した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物 233 mg を無色結晶(再結晶溶媒: 酢酸エチル)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.04 (s, 3H) 7.09 (dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dt,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.19-7.25 (m, 6H) 7.27-7.32 (m, 2H) 7.32-7.37 (m, 9H) 7.46 (s, 1H) 7.63 (dd,  $J=9.2, 0.8\text{Hz}$ ) 7.64 (s, 1H) 7.72 (dt,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.88 (dt,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 2H) 8.01 (dd,  $J=1.6\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 10



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

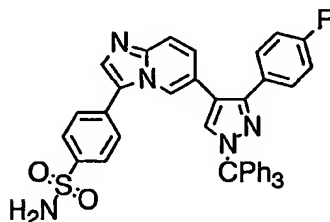
T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995) に従って調製した 4-(4, 4, 5,

5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド 222 mg、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例39化合物) 323 mg、リン酸三カリウム 200 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 30 mg、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド 30 mL を窒素雰囲気下 75℃ で 3 時間加熱した。溶媒を留去後 NH シリカゲルクロマト(ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標記化合物 138 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 7H), 7.31-7.36 (m, 9H), 7.37 (dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.08 (s, 1H)

実施例 11



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}-1-ベンゼンスルホンアミド

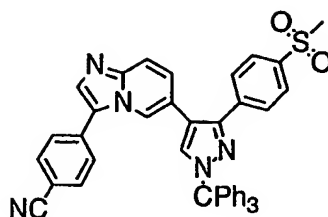
実施例 10 と同様にして、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 226 mg と 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例39化合物) 24.0 mg から標記化合物 198 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.96 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.19 (dd, *J*=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 6H), 7.30-7.37 (m, 9H), 7.42 (dt, *J*=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.2,

0.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.91 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H), 7.08 (dd, J=1.6 0.8Hz, 1H)

### 実施例 1 2



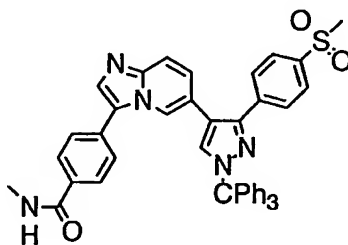
4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル

実施例 10と同様にして、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル 137mg と 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 43 化合物) 283mg から標題化合物 213mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.03 (s, 3H), 7.16 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 6H), 7.31-7.40 (m, 9H), 7.45 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.89 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 8.10-8.12 (m, 1H)

### 実施例 1 3



N1-メチル-4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

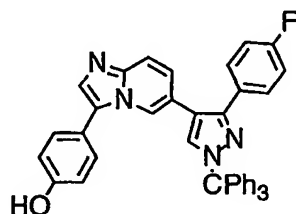
実施例 10と同様にして、N1-メチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,

3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド 137 mg と 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例43化合物) 283 mg から標題化合物 184 mg (無色結晶、再結晶溶媒: メタノール) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.03 (d, J=4.8HZ, 3H), 3.14 (s, 3H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.18 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 7H), 7.31-7.39 (m, 9H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.81 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.92 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 8.01 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H)

実施例 14



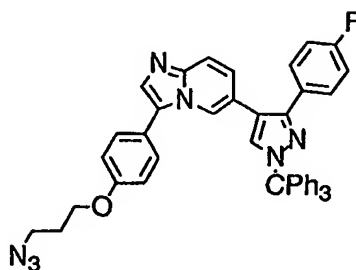
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}フェノール

製造例39で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン 129 mg、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール 53 mg、りん酸三カリウム 64 mg、*N, N*-ジメチルホルムアミド 10 mL の混合物を窒素気流中撹拌しながら、1, 1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 10 mg を加え、80℃で3時間撹拌した。さらに4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール 20 mg、1, 1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II) 10 mg を加え、3時間撹拌した。反応液を冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 86 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.73(s, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 2H), 7.01(m, 2H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H), 7.21(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.59(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.00(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 1 5



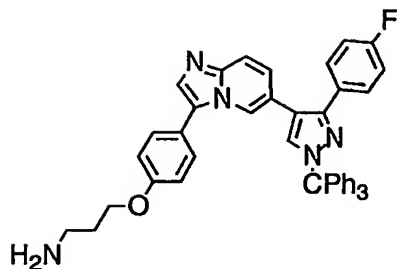
3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-アトリアゾロ[1,2-a]ピリジン-3-イル]フェノキシ}プロピルアジド

実施例 1 4 で得られた 4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-アトリアゾロ[1,2-a]ピリジン-3-イル]フェノール} 184 mg、1-ブロモ-3-クロロプロパン 0.3 mL、炭酸カリウム 250 mg、アセトン 10 mL の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後得られた残渣に、アジ化ナトリウム 195 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL を加え、80℃で 4 時間加熱した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 184 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.10(m, 2H), 3.55(m, 2H), 4.09(m, 2H), 6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(m, 2H), 7.09(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.22(m, 9H), 7.32(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.58(d, J=9.2Hz, 1H), 7.99(brs, 1H)

## 実施例 16



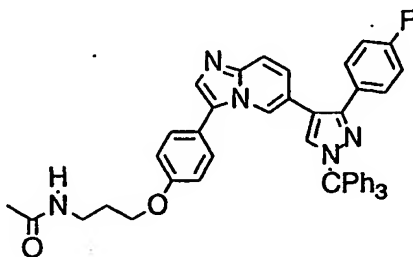
3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン

実施例 15 で得られた 3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアジド 351 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 mL を窒素気流中室温で攪拌しながら、*n*-ブチルホスフィン 0.15 mL を加え 2 時間攪拌した。次いで水 2 mL を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、無水硫酸ナトリウムを加えて攪拌した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1：1、v/v より酢酸エチル：メタノール=100：1、v/v まで漸次溶出し、標題化合物 287 mg を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.97(m, 2H), 2.96(m, 2H), 4.09(m, 2H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(m, 2H), 7.08(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.43(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.58(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 17



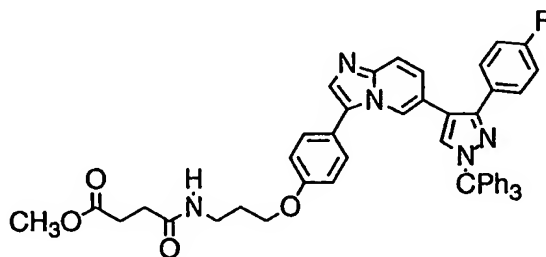
N- [3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピル] アセタミド

実施例 16 で得られた 3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピルアミン 37 mg、トリエチルアミン 20 mg のジクロロメタン溶液 5 mL を窒素気流中氷水冷却下撹拌しながら、無水酢酸 9  $\mu$ L を加え 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮後残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 30 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.00(s, 3H), 2.06(m, 2H), 3.49(m, 2H), 4.08(m, 2H), 5.80(brs, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(m, 2H), 7.10(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.44(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.59(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98(brs, 1H)

実施例 18



メチル 4- { [3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピル] アミノ} -4-オキソブタノエート

実施例 16 で得られた 3- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノキシ) プロピルアミン 41 mg とメチル 4-クロロ-4-オキソブチレート 12  $\mu$ L を実施例 17 と同様に反応させ、標題化合物 24 mg を無色アモルファス

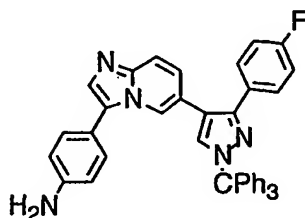


として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.04(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.67(s, 3H), 4.07(m, 2H), 5.95(brs, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(t, J=8.8, 2H), 7.09(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.44(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.98(brs, 1H)

実施例 19



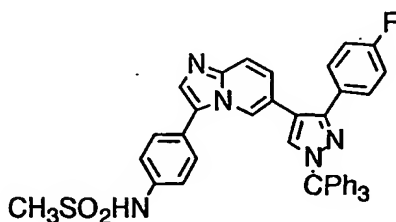
4 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } アニリン

製造例 39 で得られた 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ヨードイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 150 mg、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリン 80 mg、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム 15 mg を実施例 14 と同様に反応させ、標題化合物 108 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 6.99~7.08 (m, 5H), 7.22 (m, 7H), 7.32 (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.99 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

実施例 20



N - ( 4 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピ

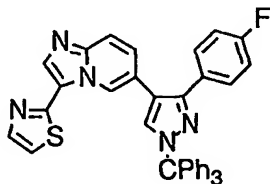
ラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェニル) メタンスルホンアミド

実施例 19 で得られた 4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン 68 mg、トリエチルアミン 34 mg のジクロロメタン溶液 7 mL を窒素気流中撹拌しながら、メチルスルホニルクロリド 20  $\mu$ L を加えた。次いで室温にて 3 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 52 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.46 (s, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.19 (dd, *J*=9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 8H), 7.34 (m, 11H), 7.47 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H)

実施例 21



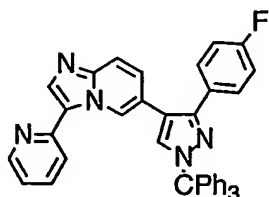
2- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール

製造例 39 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 550 mg、2- (1, 1, 1-トリブチルスタニル) -1, 3-チアゾール 382 mg およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 50 mg をキシレン 15 mL 中窒素雰囲気下 120 °C で 2 時間加熱した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 452 mg を得た。(無色結晶、再結晶溶媒: メタノール)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 6.97 (dt,  $J=8.8$ , 2.0Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J=9.2$ , 2.0Hz, 1H), 7.24-9.29 (m, 7H), 7.32-7.38 (m, 9H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=9.2$ , 1H), 7.74 (d,  $J=3.2$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H), 9.57 (dd,  $J=1.6$ , 0.8Hz, 1H)

## 実施例 2 2



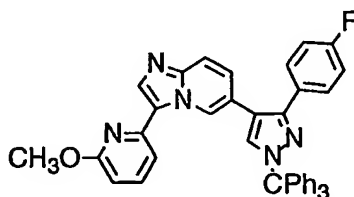
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 194 mg、2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 0.17 mL を実施例 2 1 と同様に反応させ、標題化合物 149 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 6.95(m, 2H), 7.13(m, 2H), 7.26(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.49(m, 3H), 7.59(dd,  $J=9.2$ , 1.2Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.41(ddd,  $J=5.2$ , 1.2, 1.2Hz, 1H), 9.80(dd,  $J=1.2$ , 0.8Hz, 1H)

## 実施例 2 3



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

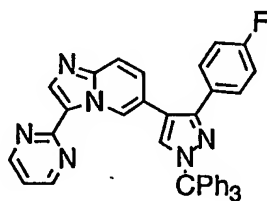
製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 162 mg、2-メトキシ-6-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン 300 mg を実施例 2 1

と同様に反応させ、表記化合物 108 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63(s, 3H), 6.59(d, J=8.0Hz, 1H), 6.95(m, 2H), 7.11(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.23(m, 7H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34(m, 8H), 7.42(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.59(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.61(t, J=8.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 9.90(brs, 1H)

実施例 24



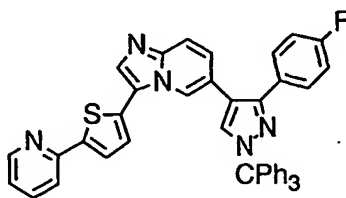
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリミジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

製造例 39 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン 129 mg、2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリミジン 133 mg を実施例 21 と同様に反応させ、表記化合物 96 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.98(m, 2H), 7.03(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.26(m, 7H), 7.35(m, 9H), 7.42(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.50(t, J=0.8Hz, 1H), 7.54(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.62(d, J=1.2Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H), 8.54(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 25



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

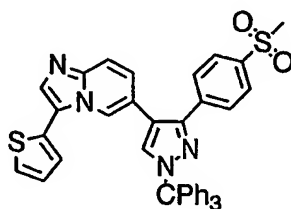
実施例 4 で得られた 3-(5-ブロモ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオ

ロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 150 mg、2 - (トリ - *n* - ブチルスタニル) ピリジン 0.13 mL を実施例 21 と同様に反応させ、標題化合物 137 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.97(d, J=4.0Hz, 1H), 7.01(m, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.47(m, 3H), 7.53(d, J=4.0Hz, 1H), 7.60(d, J=9.2Hz, 1H), 7.64~7.75(m, 3H), 7.79(s, 1H), 8.32(brs, 1H), 8.59(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 26



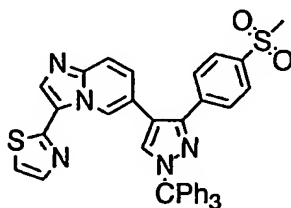
6 - [ 3 - [ 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル ] - 3 - (2 - チエニル) イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン

実施例 21 と同様にして、製造例 43 で得られた 3 - ヨード - 6 - { 3 - [ 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル } イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 160 mg と 2 - (トリブチルスタニル) チオフェン 153 mg から標記化合物 155 mg を淡褐色フィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.10 (s, 3H) 7.01(dd, J=3.6, 0.8Hz, 1H) 2.12 (dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H) 7.18-7.26 (m, 7H) 7.33-7.38 (m, 9H) 7.41(dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.71(dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 7.73 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.88 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 8.16-8.18 (m, 1H)

実施例 27



2 - ( 6 - { 3 - [ 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 1 - トリチル - 1 *H* -

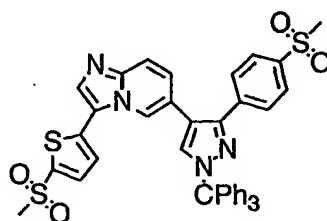
4-ピラゾリル} イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1, 3-チアゾ  
ニル

実施例 21 と同様にして、製造例 43 で得られた 3-ヨード-6-[3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ[1, 2-a] ピリジン 141 mg と 2-(1, 1, 1-トリブチルスタニル) -1, 3-チアゾール 86 mg から標題化合物 130 mg を無色結晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.00 (s, 3H) 7.20 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H) 7.23-7.40 (m, 7H) 7.33-7.41 (m, 9H) 7.56 (s, 1H) 7.67 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.72 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 2H) 7.74 (d, J=2.8Hz 1H) 7.84 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 9.59 (dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

実施例 28



6-{3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピ  
ラゾリル} -3-[5-(メチルスルホニル) -2-チエニル} イミダゾ[1, 2  
-a] ピリジン

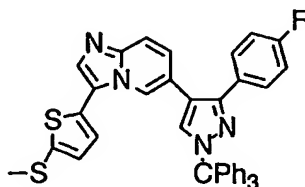
製造例 43 で得られた 3-ヨード-6-{3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ[1, 2-a] ピリジン 177 mg とトリブチル[5-(メチルスルファニル) -2-チエニル] スタナン (製造例 46 化合物) 126 mg から実施例 21 と同様の反応で、3-[5-(メチルスルファニル) -2-チエニル] -6-{3-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ[1, 2-a] ピリジン 113 mg を淡黄色フィルムとして得た。これをテトラヒドロフラン-メタノールの 1:1 の混合溶媒 2 mL に溶かし、オキソン 197 mg を含む水 0.5 mL を加え、2 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し NH シリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル) で

精製して標記化合物 9 8 m g をフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.04 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 7.02 (dd, J=4.0, 0.8Hz, 1H) 7.21-7.30 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 9H) 7.53 (s, 1H) 7.68-7.73 (m, 4H) 7.85 (s, 1H) 7.88 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H) 8.19 (t, J=0.8Hz, 1H)

実施例 2 9



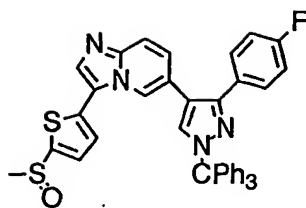
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例 2 5 化合物) 7 3 6 m g、6-ブromo-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(製造例 5 8 化合物) 5 5 0 m g およびテトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム 1 0 0 m g をトルエン 5 m L、エタノール 5 m L、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 2. 5 m L 混合液中で窒素雰囲気下 8 0 °C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標記化合物 6 8 5 m g (淡緑黄色結晶、再結晶溶媒: 酢酸エチル/メタノール)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.52 (s, 3H) 6.79 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.01 (tt, J=8.8, 2.0Hz, 2H) 7.02 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.13 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.22-7.28 (m, 6H) 7.31-7.38 (m, 9H) 7.44-7.49 (m, 2H) 7.46 (s, 1H) 7.58 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.16 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 3 0



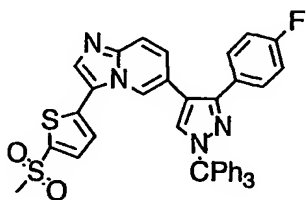
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[5-(メチルスルフィニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリ  
ジン

実施例 29 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 150 mg、テトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL の混合液に、オキソン 142 mg の水溶液 2 mL を加え、30 分攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し酢酸エチルで抽出後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 173 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.96 (s, 3H) 6.91 (d, J=3.6Hz, 1H) 6.99-7.07 (m, 2H) 7.19 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H) 7.22-7.28 (m, 6H) 7.32-7.39 (m, 9H) 7.43-7.50 (m, 2H) 7.44 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.63 (dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.16 (dd, J=1.2, 0.4Hz, 1H)

実施例 31



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジ  
ン

実施例 29 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダ

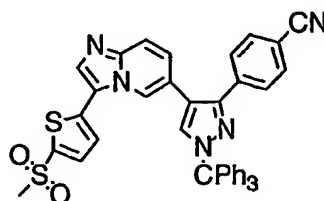


ゾ [1, 2-*a*] ピリジン 518 mg とオキソン 1.0 g から、実施例 30 と同様の反応により、標題化合物 490 mg (無色結晶、再結晶溶媒: 酢酸エチル/メタノール) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.22 (s, 3H) 6.93 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.00-7.07 (m, 2H) 7.21-7.27 (m, 7H) 7.30-7.38 (m, 9H) 7.43-7.48 (m, 2H) 7.50 (s, 1H) 7.65 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.67 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.17 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 32



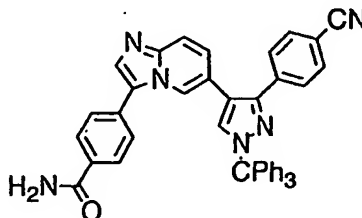
4-(4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル)ベンゾニトリル

実施例 29 と同様にして、3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 32 化合物) 85 mg と 6-ブロモ-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン (製造例 59) 53.6 mg から標題化合物 110 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.24 (s, 3H) 7.09 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.20-7.26 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 9H) 7.50 (s, 1H) 7.61 (s, 4H) 7.70 (d, J=3.2Hz, 1H) 7.71 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.20 (s, 1H)

実施例 33



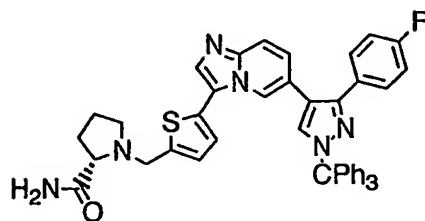
4- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1-2-*a*] ピリジン-3-イル} ベンズアミド

実施例29と同様にして、3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例32化合物) 95mgと4- (6-ブロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) ベンズアミド (製造例52化合物) 48mgから標題化合物103mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.18-7.24 (m, 6H) 7.31-7.38 (m, 9H) 7.44 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 7.48 (s, 1H) 7.59-7.66 (m, 4H) 7.67 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.86 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 8.08 (dd, 1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例34



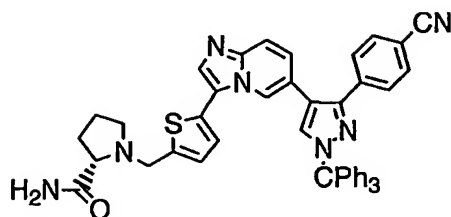
(2*S*)-1- [ (5- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド 実施例29と同様にして、3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例25化合物) 81mgと(2*S*)-1- { [5- (6-ブロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -2-チエニル] メチル} テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド (製造例61化合物) 61mgから標題化合物132mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.78- 1.89 (m, 2H) 1.92-2.01(m, 1H) 2.18-2.31 (m, 1H) 2.42-2.50 (m, 1H) 3.15-3.20 (m, 1H) 3.24 (dd, J=10.0, 5.2Hz, 1H) 3.77 (d, J=14.4Hz, 1H) 4.04 (d, J=14.4Hz, 1H) 5.32 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.75 (d, J=3.2Hz, 1H) 6.87 (d, J=3.2Hz, 1H) 6.97-7.04 (m, 2H) 7.14 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.14-7.20 (m, 1H) 7.20-7.27 (m, 6H) 7.31-7.38 (m, 9H) 7.44-7.49 (m, 2H)

7.47 (s, 1H) 7.61 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.15 (s, 1H)

### 実施例 3 5



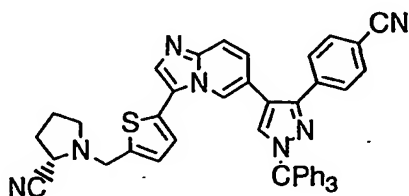
(2S) - 1 - [ ( 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) メチル ] テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド

実施例 2 9 と同様にして、3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 ( 製造例 3 2 化合物 ) 1 8 6 m g と ( 2 S ) - 1 - { [ 5 - ( 6 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チエニル ] メチル } テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド ( 製造例 6 1 化合物 ) 1 2 8 m g から標打題化合物 2 5 4 m g ( フィルム ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.77-1.88 (m, 2H) 1.92-1.21 (m, 1H) 2.20-2.31 (m, 1H) 2.43-2.52 (m, 1H) 3.16-3.22 (m, 1H) 3.25 (dd, J=9.6, 5.2Hz, 1H) 3.81 (d, J=14.0Hz, 1H) 4.06 (d, J=14.0Hz, 1H) 5.31 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.82 (d, J=3.6Hz, 1H) 6.91 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.11 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.14-7.26 (m, 7H) 7.32-7.48 (m, 9H) 7.49 (s, 1H) 7.56-7.66 (m, 5H) 7.71 (s, 1H) 8.17 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

### 実施例 3 6



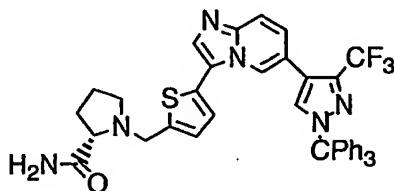
(2S) - 1 - [ ( 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) メチル ] テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボニトリル

実施例 35 で得られた (2*S*)-1-[ (5-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド 144 mg をテトラヒドロフラン 1 mL 中氷冷下ピリジン 0.05 mL と無水トリフルオロ酢酸 0.57 mL を加え、30 分攪拌した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 116 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.88-2.10 (m, 2H) 2.10-2.28 (m, 2H) 2.60-2.70 (m, 1H) 3.01-3.08 (m, 1H) 3.83 (dd, *J*=7.2, 2.8Hz, 1H) 3.95 (d, *J*=14.0Hz, 1H) 4.07 (d, *J*=14.0Hz, 1H) 6.88 (d, *J*=3.6, 1H) 7.00 (d, *J*=3.6, 1H) 7.10 (dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.20-7.27 (m, 6H) 7.31-7.40 (m, 9H) 7.48 (s, 1H) 7.57 (d, *J*=8.0Hz, 2H) 7.60-7.65 (m, 3H) 7.71 (s, 1H) 7.80 (t, *J*=0.8Hz, 1H)

実施例 37



(2*S*)-1-((5-((6-((3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -2-チエニル) メチル) テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド

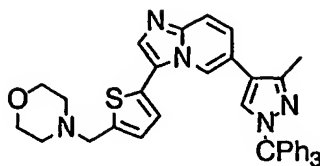
実施例 29 と同様にして、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 101 mg と (2*S*)-1-((5-((6-ブromoイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -2-チエニル) メチ) テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド (製造例 61 化合物) 82 mg から標題化合物 130 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.78-1.90 (m, 2H) 1.93-2.03 (m, 1H) 2.21-2.33 (m, 1H) 2.44-2.54 (m, 1H) 3.20-3.32 (m, 2H) 3.84 (d, *J*=14.0Hz, 1H) 4.12 (d, *J*=14.0Hz, 1H) 5.36 (d, *J*=5.2Hz, 1H) 7.00 (d, *J*=3.2Hz,

1H) 7.12 (d, J=3.2Hz, 1H) 7.13-7.40 (m, 17H) 7.50 (s, 1H) 7.65 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 8.51 (s, 1H)

### 実施例 3 8



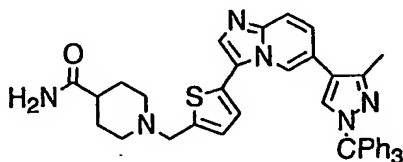
4-({5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル)モルホリン

実施例 2 9と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 3 0化合物）150mgと4-{{5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル}メチル}モルホリン（製造例 6 2化合物）113mgから標題化合物190mg（フィルム）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.42 (s, 3H) 2.59 (br. s, 4H) 3.72-3.82 (m, 6H) 7.20-7.40 (m, 1H) 7.13 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.17-7.37 (m, 16H) 7.35 (br. s, 1H) 7.63 (dd, J=9.2 0.8Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.83 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

### 実施例 3 9



1-({5-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}メチル)-4-ピペリジンカルボキシアミド

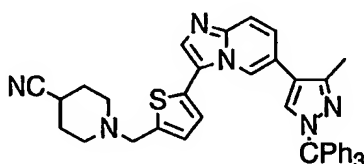
5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チオフェンカルボキシアルデヒドとイソニベコチン酸アミドから製造例 6 1と同様の反応によって得られた1-{{5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエニル}メチル}-4-ピペリジンカルボキシアミド161mgと4-{{5-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-チエ

ニル] メチル} モルホリン (製造例 6 2 化合物) 1 8 4 m g から実施例 2 9 と同様にして標題化合物 2 2 5 m g (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.73-1.86 (m, 2H) 1.86-1.97 (m, 2H) 2.06-2.24 (m, 3H) 2.42 (s, 3H) 3.02-3.10 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 5.27 (br.s, 1H) 5.48 (br. s, 1H) 6.96-7.02 (m, 1H) 7.10 (d, J=3.6 Hz, 1H) 7.17 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) 7.17-7.24 (m, 6H) 7.30-7.35 (m, 9H) 7.44 (s, 1H) 7.61 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.42 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 4 0



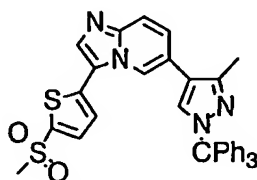
1 - ( { 5 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - チエニル } メチル ) - 4 - ピペリジンカルボニトリル

実施例 3 9 で得られた 1 - ( { 5 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - チエニル } メチル ) - 4 - ピペリジンカルボキシアミド 1 2 5 m g から実施例 3 6 と同様の反応で標題化合物 1 0 0 m g (無色結晶、再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジエチルエーテル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.84-2.06 (m, 4H) 2.35-2.60 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.64-2.80 (m, 3H) 3.78 (s, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.12 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.18 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.18-7.23 (m, 6H) 7.30-7.38 (m, 9H) 7.44 (s, 1H) 7.63 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.42 (dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H)

実施例 4 1



6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) -3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン

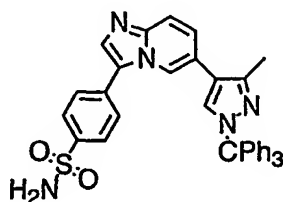
実施例 29 と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸

(製造例 30 化合物) 69 mg と 6-ブロモ-3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (製造例 59 化合物) 54 mg から標題化合物 86 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.43 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 6.80-7.40 (m, 17H) 7.45 (s, 1H) 7.73 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.79 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.38 (t, J=0.8Hz, 1H)

実施例 42



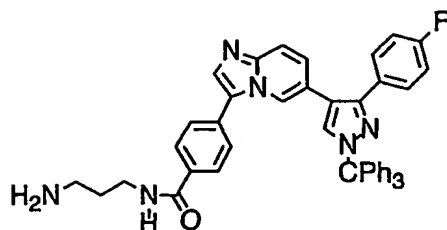
4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -1-ベンゼンスルホンアミド

実施例 29 と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 69 mg と 4- (6-ブロモイミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -1-ベンゼンスルホンアミド (製造例 53 化合物) 52.8 mg から標題化合物 86 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.35 (s, 3H) 7.12-7.16 (m, 6H) 7.32-7.41 (m, 9H) 7.43 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.46 (s, 2H) 7.67 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.92-7.98 (m, 4H) 8.57 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 43



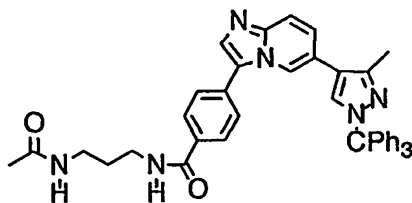
N1-(3-アミノプロピル)-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

実施例29と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例25化合物）302mgとN-1-(3-アミノプロピル)-4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド（製造例55化合物）210mgから標題化合物400mg（フィルム）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.79 (quint, J=6.0Hz, 2H) 2.99 (t, J=6.0Hz, 2H) 3.64 (q, J=6.0Hz, 2H) 7.01-7.08 (m, 2H) 7.14 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.20-7.25 (m, 6H) 7.31-7.36 (m, 11H) 7.44 (s, 1H) 7.45-7.50 (m, 2H) 7.61 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.05 (t, J=6.0Hz, 1H) 8.09(t, J=1.6Hz, 1H)

実施例44



N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

実施例29と同様の反応により、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸43.8mg（製造例30化合物）とN1-[3-(アセチルアミノ)

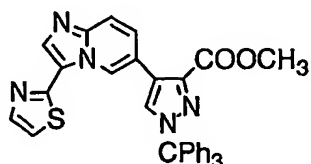


プロピル] - 4 - (6 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (製造例 56 化合物) 38 mg から標題化合物 65 mg (フィルム) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.72-1.79 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 3.41 (q, J=6.0Hz, 2H) 3.53 (q, J=6.0Hz, 2H) 6.05 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.16-7.23 (m, 6H) 7.29-7.35 (m, 10H) 7.40 (s, 1H) 7.56 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.65 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.67 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 7.74 (s, 1H) 8.40 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 8.34 (s, 1H)

実施例 45



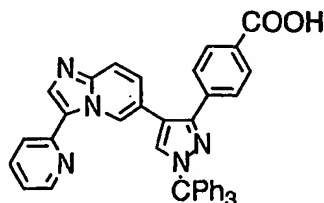
メチル 4 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 - トリチル - 1H - 3 - ピラゾールカルボキシレート

製造例 24 で得られたメチル 4 - ブロモ - 1 - トリチル - 1H - 3 - ピラゾールカルボキシレート 223 mg、酢酸カリウム 147 mg、ビス (ピナコレイト) ジボロン 140 mg、1, 1' - [ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 20 mg のジメチルスルホキシド 3 mL 溶液を窒素雰囲気下 80℃ で 12 時間加熱した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、溶媒を留去してメチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾールカルボキシレートを含む残渣 250 mg を得た。これに、製造例 57 で得られた 2 - (6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1, 3 - チアゾール 110 mg、リン酸三カリウム 160 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 23 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 6 mL 中で窒素雰囲気下 90℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル - ジエチルエーテルで再結晶して標題化合物 118 mg (淡黄色結晶) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.81 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 6H), 7.26 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.39 (m, 9H), 7.41 (dd,  $J=9.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=9.2$ , 1H), 7.84 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 9.74-9.76 (m, 1H)

#### 実施例 4 6



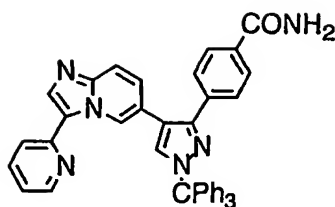
#### 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1' - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル } 安息香酸

製造例 6 3 で得られた 6 - プロモ - 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 4 3 0 mg、4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - トリメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル ] 安息香酸メチルエステル及び 4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - トリメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル ] 安息香酸エチルエステルの混合物 1 . 0 7 g、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム 9 1 mg を実施例 1 0 と同様に反応させ、得られたエステル体に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 . 2 mL、エタノールを加え、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣をメタノール-ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表記化合物を白色結晶として 2 1 9 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 7.20(m, 7H), 7.37(m, 10H), 7.56(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75(s, 1H), 7.80(td,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.92(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23(m, 1H), 8.35(s, 1H), 9.79(brs, 1H)

#### 実施例 4 7



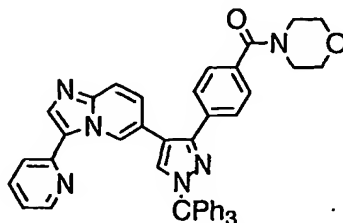
4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]  
-1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} ベンズアミド

実施例 46 で得られた 4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} 安息香酸 100 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 3 mL の混合物に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート 125 mg、1-ヒドロキシー-1 H-ベンゾトリアゾール 1 水和物、ジイソプロピルエチルアミン 83 mg、塩化アンモニウム 18 mg を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、溶媒を減圧留去して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 114 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(ddd, J=4.8, 2.0, 2.0Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.61(m, 3H), 7.68(m, 4H), 8.10(s, 1H), 8.38(m, 1H), 9.82(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

実施例 48



モルホリノ (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]  
-1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} フェニル) メタノン

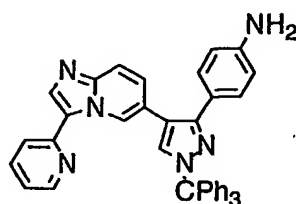
実施例 46 で得られた 4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1 H-3-ピラゾリル} 安息香酸 50 mg、

モルホリン 7.7 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 17 mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 8 mL の混合物に、室温で *N*-メチルモルホリン 17 mg、1-ヒドロキシー-1*H*-ベンゾトリアゾール 1 水和物 13 mg を順次加えた。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、表題化合物 52 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.63(br, 8H), 7.13(ddd, J=4.8, 1.2, 1.2Hz, 1H), 7.17(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.32(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.59(d, J=8.0Hz, 2H), 7.60(d, J=9.6Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.46(d, J=5.2Hz, 1H), 9.83(brs, 1H)

実施例 49



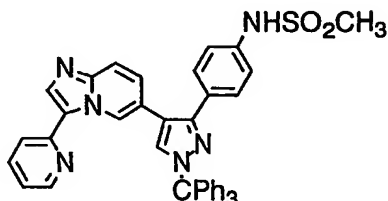
4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル}アニリン

実施例 48 で得られた 4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル}安息香酸 100 mg、アジ化ジフェニルホスホリル 44 mg、炭酸カリウム 23 mg、*N,N*-ジメチルホルムアミド 4 mL の混合物を 80℃ で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、標題化合物 30 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 6.59(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.12(m, 1H), 7.19(dd,  $J=9.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22~7.38(m, 17H), 7.44(s, 1H), 7.57(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.49(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 9.81(brs, 1H)

#### 実施例 50

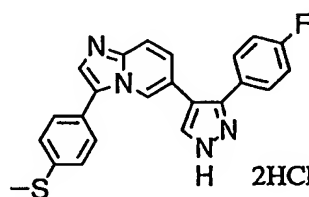


*N*-(4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル}フェニル)メタンスルホンアミド  
 実施例 49 で得られた 4-{4-[3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-6-イル]-1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル}アニリン 26 mg、  
 メチルスルホニルクロリド 9  $\mu\text{L}$  を実施例 20 と同様に反応させ、標題化合物 14 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.33(s, 3H), 7.12(ddd,  $J=4.8, 2.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 11H), 7.35(m, 8H), 7.49(s, 1H), 7.64(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69(m, 3H), 8.13(s, 1H), 8.50(m, 1H), 9.80(brs, 1H)

#### 実施例 51



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例 1 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン 136 mg、テトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL、5 N塩酸 4 mL の混合液を室温で 3 時間放置した。ジエチルエーテル 4 mL で洗浄後、

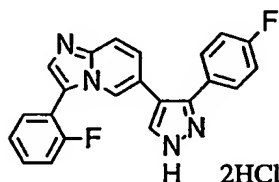
水層を5 N水酸化ナトリウムで中和し、水を加えて生成する固体をろ過し集めた。固体を水洗、乾燥後、メタノールに懸濁し、5 N塩酸/メタノールを加え透明な溶液 (pH 1) を得た。エーテルを加えて生成する無色結晶を集め、標題化合物 8 3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.56 (s, 3H) 7.23-7.31 (m, 2H) 7.37 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H) 7.50 (dt, 8.0, 2.0Hz, 2H) 7.49-7.55(m, 2H) 7.92 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 7.92 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.38 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 2

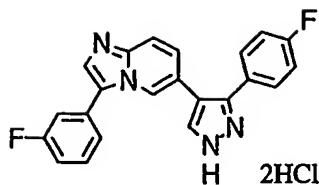


3-(2-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

2-フルオロフェニルボロン酸 20 mg、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (製造例 3 9 化合物) 40 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 2 mg、2 N炭酸ナトリウム水溶液 1 mL、エタノール 1 mL、トルエン 1 mL の混合液中を 90℃ で 5 時間加熱した。酢酸エチル 2 mL で抽出し溶媒を窒素気流下で留去した。残渣にテトラヒドロフラン 1.2 mL、メタノール 1.25 mL、5 N塩酸 2 mL を加え、室温で 2 時間放置した。ジエチルエーテル 4 mL で洗浄後、水層を 5 N水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、残渣をジメチルスルホキシドに溶解して高速液体クロマトグラフィー (WAKO PAK ODS カラム、溶媒: 水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸) で精製した。塩酸水を加え減圧乾燥させることにより塩酸塩にして標題化合物 8 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5 3

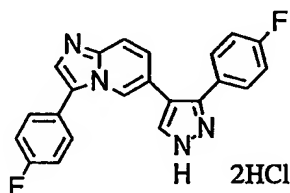


3-(3-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 4 0 m g と 2-フルオロフェニルボロン酸 2 0 m g から標題化合物（無色固体、7 m g）を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5 4

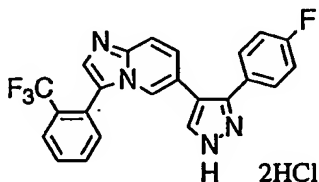


3-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 4 0 m g と 4-フルオロフェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物（無色固体、1 8 m g）を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5 5

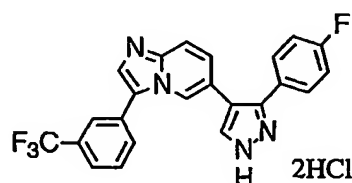


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 4 0 m g と 2 - (トリフルオメチル) フェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物 (無色固体、1 2 m g) を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 6

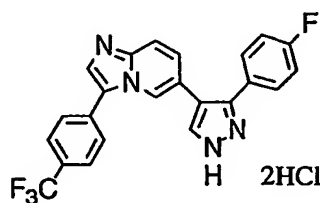


6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン・2 塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 4 0 m g と 3 - (トリフルオメチル) フェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物 (無色固体、1 3 m g) を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 7

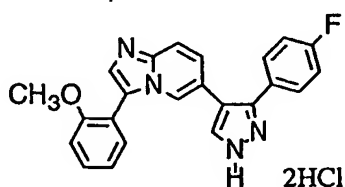


6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン・2 塩酸塩

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 の化合物 4 0 m g と 4 - (トリフルオメチル) フェニルボロン酸 2 0 m g から、標題化合物 (無色固体、1 3 m g) を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

実施例 5 8



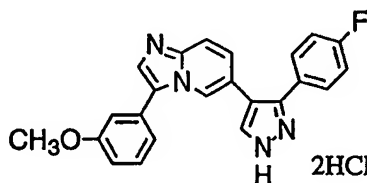


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(2-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと2-メトキシフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、13mg）を得た。

MS *m/e* (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

実施例59

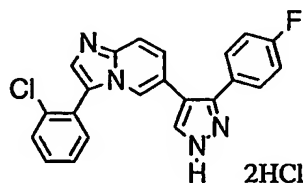


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと3-メトキシフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、13mg）を得た。

MS *m/e* (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

実施例60

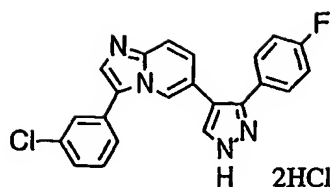


3-(2-クロロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと2-クロロフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、14mg）を得た。

MS *m/e* (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例61

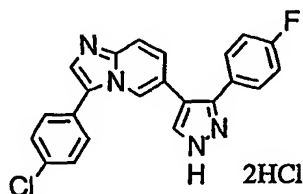


3-(3-クロロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと3-クロロフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、16mg）を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例62

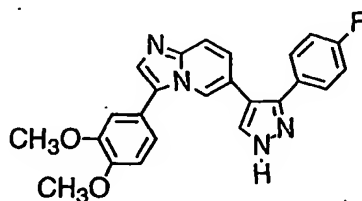


3-(4-クロロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと4-クロロフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、15mg）を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例63

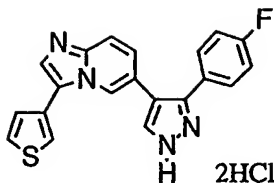


3-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例52と同様にして、製造例39化合物40mgと3,4-ジメトキシフェニルボロン酸20mgから、標題化合物（無色固体、11mg）を得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 4

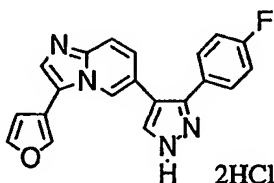


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(3-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 3-チエニボロン酸 20 mg から標題化合物（淡黄色固体、4 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 5

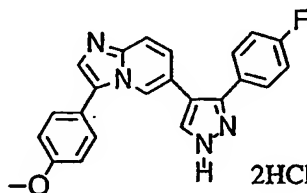


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(3-フリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例 5 2 と同様にして、製造例 3 9 化合物 40 mg と 3-フリルボロン酸 20 mg から標題化合物（無色固体、16 mg）を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>)

実施例 6 6



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

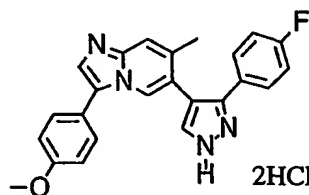
実施例 29と同様にして、6-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(製造例50化合物) 0.8gと製造例39化合物1.42gから6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン1.21gを無色結晶として得た。これを、実施例51と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物835mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.83 (s, 3H), 7.04 (dt, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.91 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.01 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.21 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

実施例 67



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

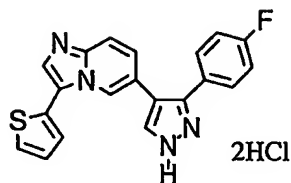
実施例2で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン150mgをジクロロメタン1mLに溶解し、トリフルオロ酢酸3mLを加え室温で2時間放置した。溶媒を1mLまで濃縮し、炭酸ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルを加えて有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる固体をジエチルエーテルで洗浄し、メタノールに懸濁した。4*N*塩酸/酢酸エチルを加え溶液を酸性にした後、ジエチルエーテルを加えて生成する無色結晶を集め、標題化合物88mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.16 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.11 (dt, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.43-7.50 (m,

2H), 7.56 (dt, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)

#### 実施例 6 8



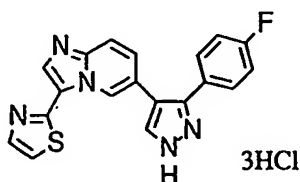
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 3 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 1.62 g をテトラヒドロフラン 20 mL、メタノール 10 mL に溶かし、5 N 塩酸 18 mL を加え、室温で 3 時間放置した。ジエチルエーテルで反応液を洗浄後、水層に 5 N 水酸化ナトリウム 18 mL と炭酸ナトリウム水溶液を加え、pH を 12 とした。酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去し溶媒を留去した残渣をメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、無色結晶 926 mg を得た。これをメタノールとテトラヒドロフラン (1:1) の混合液に溶かし、10 N 塩酸/メタノールを加え液性を酸性にした。溶媒を留去し残渣をメタノールとジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物 1.0 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 8.20-8.28(m, 3H), 7.44(dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.79(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.85(dd, J=5.2Hz, 0.8Hz, 1H), 7.96(dd, J=9.2Hz, 0.8Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.39(t, J=1.2Hz, 1H)

#### 実施例 6 9



2 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ]  
ピリジン - 3 - イル } - 1 , 3 - チアゾール ・ 3 塩酸塩

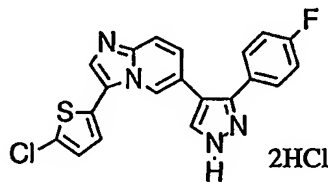
実施例 6 8 と同様にして、実施例 2 1 で得られた 2 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 3 - チアゾール 2 5 0 m g から、標題化合物 2 6 5 m g ( 無色結晶 ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.20-7.28(m, 2H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.78(d, J=9.6Hz, 1H), 7.86(d, J=3.2Hz, 1H), 7.89(d, J=3.2Hz, 1H), 7.96(d, J=9.6Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.78(s, 1H), 9.67(s, 1H)

MS m/e (ESI) 362 (MH<sup>+</sup>)

実施例 7 0



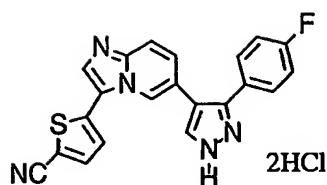
3 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H  
- 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ・ 2 塩酸塩

実施例 6 8 と同様にして、実施例 5 で得られた 3 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 6 8 m g から標題化合物 2 2 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.22(m, 2H), 7.29(dd, J=4.0, 1.2Hz, 1H), 7.37(dd, J=4.0, 1.2Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 7.92(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.02(d, J=9.6Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.36(d, J=1.2Hz, 1H), 8.48(s, 1H)

実施例 7 1



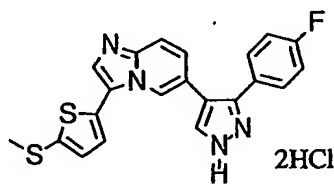
5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-チオフエンカルボキシニトリル2塩酸塩

実施例4で得られた3-(5-ブロモ-2-チエニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン276mg、シアン化亜鉛118mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム93mgをキシレン中100℃で1.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した後、溶媒を留去した。NHシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-2-チオフエンカルボキシニトリル290mg(フィルム)を得た。これを実施例68と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物121mgを得た(無色結晶、再結晶溶媒:メタノール)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.28 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.64 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.2Hz, 1H) 8.10 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H)

実施例72



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例68と同様にして、実施例29で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン276mg、シアン化亜鉛118mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム93mgをキシレン中100℃で1.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した後、溶媒を留去した。NHシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン290mg(フィルム)を得た。これを実施例68と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物121mgを得た(無色結晶、再結晶溶媒:メタノール)。

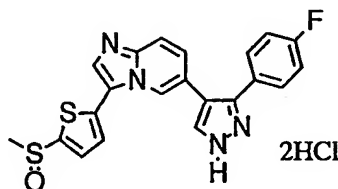
ル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルファニル) - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 167 mg から標題化合物 87 mg を淡緑黄結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.59 (s, 3H), 7.21 (d, 4.0Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.84 (dd, *J*=9.2, 1.2, Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

実施例 7 3



6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルフィニル) - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン・2 塩酸塩

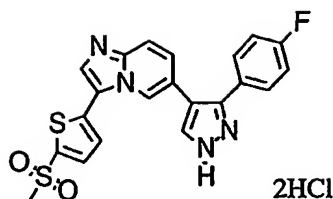
実施例 6 8 と同様にして、実施例 3 0 で得られた 6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 *H* - 4 - ピラゾリル] - 3 - [5 - (メチルスルフィニル) - 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - *a*] ピリジン 170 mg から標題化合物 77 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.98 (s, 3H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.51(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)

実施例 7 4





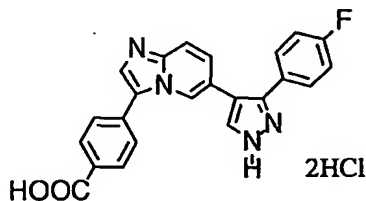
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-エニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩  
 実施例68と同様にして、実施例31で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[5-(メチルスルホニル)-2-エニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン490mgから標題化合物208mgを無色結晶として得た(再結晶溶媒:アセトニトリル/ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.43 (s, 3H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.60 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.50 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例75



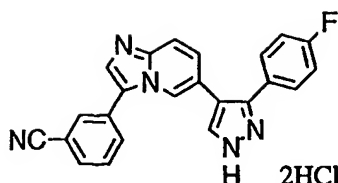
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}安息香酸・2塩酸塩

実施例68と同様にして、実施例6で得られた4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}安息香酸25mgから、標題化合物5mgを淡緑色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49(m, 2H), 7.69(d, J=7.6Hz, 2H), 7.89(d, J=9.6Hz, 1H), 8.03(m, 3H), 8.19(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.47(s, 1H)

## 実施例 7 6



3- {6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1 H- 4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 3-イル} ベンゾニトリル・2 塩酸塩

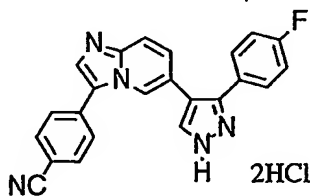
3-シアノフェニルボロン酸 46 mg と 6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル- 1 H- 4-ピラゾリル] - 3-ヨードイミダゾ [1, 2- a] ピリジン (製造例 39 化合物) 161 mg を実施例 3 と同様に反応させ、3- {6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル- 1 H- 4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 3-イル} ベンゾニトリル 136 mg を無色結晶として得た。これを実施例 68 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 90 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18-7.26 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.74 (t, 8.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.95 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.04 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.06 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.20 (t, J=1.6Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 7 7



4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1 H- 4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 3-イル} ベンゾニトリル・2 塩酸塩

4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- 1, 3, 2-ジキサボロラン- 2-イル) ベンゾニトリル 54 mg と 6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-

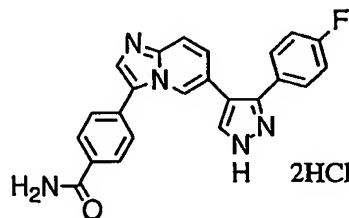
1 *H*-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン(製造例39化合物) 130mgから実施例10と同様の反応により、4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンゾニトリル76mg(無色結晶)を得た。これを実施例68と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物37mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.29 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.79 (dd, *J*=9.2, 1.2Hz, 1H) 7.83 (dt, *J*=8.4, 1.6Hz, 2H), 7.99 (dd, *J*=9.2, 0.4Hz, 1H), 8.00 (dt, *J*=8.4, 1.6Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.44 (s, 2H)

MS *m/e* (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>)

実施例78



4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンズアミド・2塩酸塩

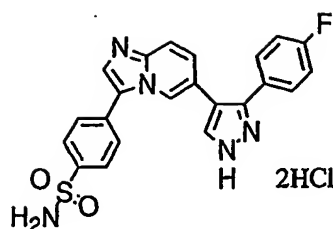
実施例68と同様にして、4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル}ベンズアミド(実施例10化合物) 138mgから標題化合物60mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.21-7.28 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.56 (brs, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.87 (dd, *J*=9.2, 1.2Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>)

実施例79



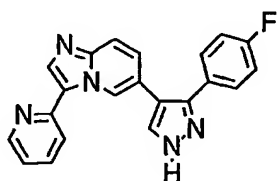
4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1-ベンゼンスルホンアミド・2塩酸塩

実施例 11 で得られた 4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-1-ベンゼンスルホンアミド 185 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1) の混合溶媒 3.5 mL に溶かし、5N 塩酸 3.5 mL を加え、室温で 3 時間放置した。ジエチルエーテル 4 mL で洗浄後、水層を減圧乾固 (エタノール共沸) した。残渣をエタノールとジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 123 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.23-7.30 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.82 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.83 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.96 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (t, J=1.2Hz, 1H)

実施例 80



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

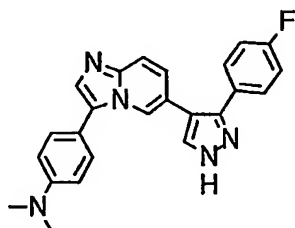
実施例 22 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 147 mg、5N 塩酸 1.8 mL、テトラヒドロフラン 4 mL、メタノール 4 mL を室温で一夜攪拌した。反応液を冷却し、5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に

した後、酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣にジクロロメタンを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。これを真空乾燥することにより標題化合物 39 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.11-7.36(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.68(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(m, 2H), 7.95(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.38(m, 1H), 9.84(brs, 1H), 13.20(brs, 1H)

実施例 8 1



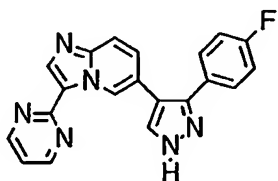
N, N-ジメチル-4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン

実施例 8 0 と同様の方法で、実施例 7 で得られた N, N-ジメチル-4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} アニリン 107 mg から標題化合物 47 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.01(s, 6H), 6.73(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12(m, 3H), 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.47(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60(dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 8.11(brs, 1H)

実施例 8 2



6- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-4-ピラゾリル] -3- (2-ピリ

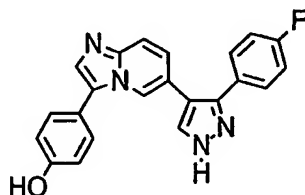
ミジニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 80 と同様の方法で、実施例 24 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -3- (2-ピリミジニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 93 mg から、標題化合物 18 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.07(m, 3H), 7.46(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.58(d, J=9.6Hz, 1H), 7.64(d, J=1.2Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 8.07(dd, J=1.6, 1.2Hz, 1H)

## 実施例 83

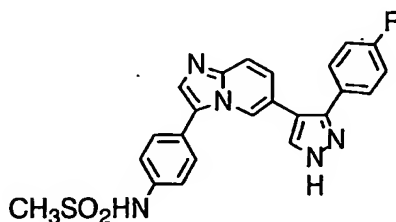
4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノール

実施例 80 と同様の方法で、実施例 14 で得られた 4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェノール 84 mg から標題化合物 36 mg を淡灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.79(d, J=8.0Hz, 2H), 7.14~7.37(m, 5H), 7.49(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.59(d, J=9.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.13(brs, 1H), 9.73(brs, 1H)

## 実施例 84

N- (4- {6- [3- (4-フルオロフェニル) -1*H*-4-ピラゾリル] イミ

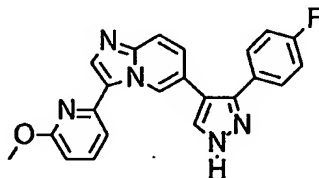
ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェニル) メタンスルホンアミド

実施例 20 で得られた *N*-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル) 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} フェニル) メタンスルホンアミド 71 mg トリフルオロ酢酸 0.36 mL、ジクロロメタン 5 mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にした後、酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後残渣にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取した。これを真空乾燥することにより標題化合物 33 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.55(s, 3H), 7.20(m, 3H), 7.28~7.40(m, 2H), 7.53(m, 4H), 7.65(m, 2H), 7.86(s, 1H), 8.16(brs, 1H), 8.34(s, 1H), 13.18(brs, 1H)

実施例 85

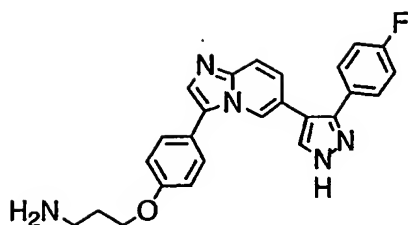
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 84 と同様の方法で、実施例 23 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 54 mg をトリフルオロ酢酸で処理することにより標題化合物 22 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.80(s, 3H), 6.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(m, 2H), 7.13(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.33(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.74(s, 1H), 8.13(s, 1H), 9.90(brs, 1H)

実施例 86



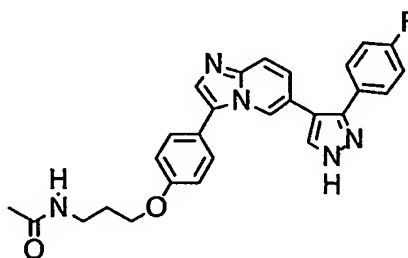
3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン

実施例80と同様の方法で、実施例16で得られた3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピルアミン287mgから標題化合物157mgを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.80(m, 2H), 2.70(m, 2H), 4.06(m, 2H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16~7.30(m, 3H), 7.33(d, J=8.8Hz, 2H), 7.49(m, 2H), 7.60(dd, J=9.6, 0.4Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.08(s, 1H)

実施例87



N-[3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピル]アセタミド

実施例84と同様の方法で、実施例18で得られたN-[3-(4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}フェノキシ)プロピル]アセタミド29mgから、標題化合物11mgを灰白色結晶として得た。

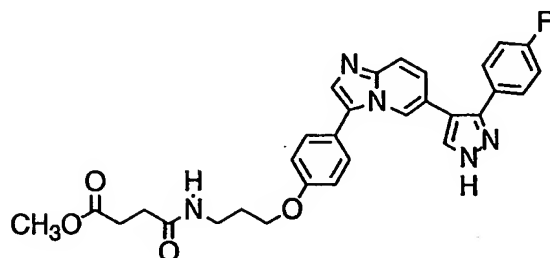
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.01(s, 3H), 2.06(t, J=6.4Hz, 2H), 3.50(m, 2H), 4.09(t, J=6.4Hz, 2H), 5.81(brs, 1H),



6.92(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(t, J=8.4Hz, 2H), 7.16(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.24(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.64(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.06(brs, 1H)

#### 実施例 8 8



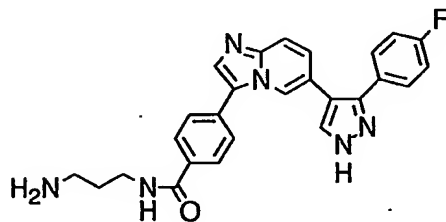
メチル 4- { [ 3- ( 4- { 6- [ 3- ( 4-フルオロフェニル ) - 1 H- 4-ピラゾリル ] イミダゾ [ 1, 2- a ] ピリジン- 3-イル } フェノキシ ) プロピル ] アミノ } - 4-オキソブタノエート

実施例 8 4 と同様の方法で、 実施例 1 8 で得られたメチル 4- { [ 3- ( 4- { 6- [ 3- ( 4-フルオロフェニル ) - 1-トリチル- 1 H- 4-ピラゾリル ] イミダゾ [ 1, 2- a ] ピリジン- 3-イル } フェノキシ ) プロピル ] アミノ } - 4-オキソブタノエート 2 4 m g から標題化合物 9 m g を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.06(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.68(s, 3H), 4.08(m, 2H), 5.96(brs, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.13(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.63(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 8.06(brs, 1H)

#### 実施例 8 9



N1- ( 3-アミノプロピル ) - 4- { 6- [ 3- ( 4-フルオロフェニル ) - 1 H- 4-ピラゾリル ] イミダゾ [ 1, 2- a ] ピリジン- 3-イル } ベンズアミド  
 実施例 4 3 で得られた N1- ( 3-アミノプロピル ) - 4- { 6- [ 3- ( 4-フルオロフェニル ) - 1-トリチル- 1 H- 4-ピラゾリル ] イミダゾ [ 1, 2- a ]

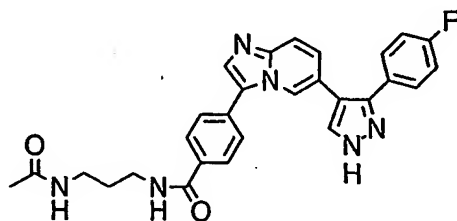
ピリジン-3-イル} ベンズアミド 50 mg のテトラヒドロフラン 1.5 mL、メタノール 1.5 mL、5 N 塩酸 1.5 mL の混合液を室温で 1 時間放置した。酢酸エチルで洗浄後、水層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした。水を加え生成する固体を集め、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶を行い、標題化合物 15 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.60 (quint, J=6.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J=9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.62 (t, J=6.0 Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>)

実施例 90



N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

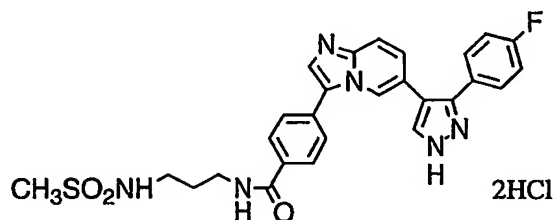
実施例 43 で得られた N1-(3-アミノプロピル)-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド 50 mg のテトラヒドロフラン 0.4 mL、ピリジン 0.2 mL の混合液に氷冷下に無水酢酸 0.014 mL を加えた。室温で 1 時間攪拌後、水を加え、30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸-メタノール) で精製し、N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ベンズアミド 53 mg を得た。これを実施例 89 と同様にしてトリチル基を脱保護し、標題化合物 27 mg を得た (無色結晶、再結晶溶媒: メタノール/ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.65(quint, J=6.8Hz, 2H), 1.80(s, 3H), 3.09(q, J=6.8Hz, 2H), 3.27(q, J=6.8Hz, 2H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.32(t, J=5.6Hz, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.59(d, J=8.0, 2H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.84-7.91(m, 3H), 8.16(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.52(t, J=5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 497(MH<sup>+</sup>)

実施例 9 1



N1 - {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] プロピル} - 4 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} ベンズアミド

実施例 4 3 で得られた N1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} ベンズアミド 67 mg、テトラヒドロフラン 0.4 mL、トリエチルアミン 0.017 mL の混合液に氷冷下メチルスルホニルクロリド 0.009 mL を加えた。室温で 30 分攪拌後、溶媒を減圧留去して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 - メタノール) で精製し、N4 - {6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} - 1 - [3 - (メチルスルホニルアミノ) プロピル] - 1 - [3 - (メチルスルホニルアミノ) プロピル] ベンズアミド 51 mg を得た。これを実施例 6 8 と同様の方法により、トリチル基を脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 30 mg をアモルファスとして得た。

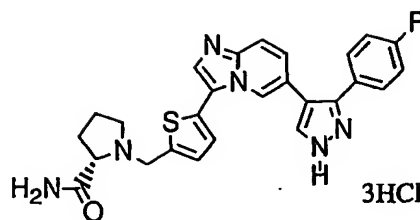
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.74(quint, J=7.6Hz, 2H), 2.89(s, 3H), 2.97-3.03(m, 2H), 3.30-3.36(m, 2H), 7.03 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(d, J=9.6Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.43(s,

1H), 8.65(t, J=5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 533 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 9 2



(2 S) - 1 - [ ( 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) メチル ] テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド ・ 3 塩酸塩

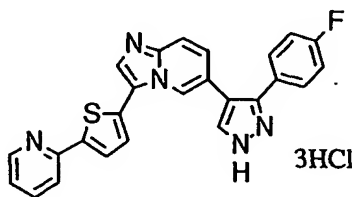
実施例 7 9 と同様の方法で、実施例 3 4 で得られた (2 S) - 1 - [ ( 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チエニル ) メチル ] テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド 1 3 0 m g から標題化合物 7 5 m g を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.80-1.88(m, 2H), 2.00-2.15(m, 1H), 2.45-2.56(m, 1H), 3.27-3.38(m, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 4.28(t, J=8.0Hz, 1H), 4.65 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.75(d, J=16.0Hz, 1H), 7.27-7.36(m, 2H), 7.40(d, J=3.6Hz, 1H), 7.44(d, J=3.6Hz, 1H), 7.45-7.55(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.81(d, J=9.6Hz, 1H), 8.01(d, J=9.6Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.48(s, 1H)

MS m/e (ESI) 487 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 9 3



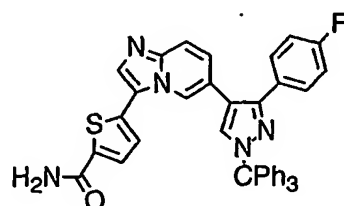
6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - [ 5 - ( 2 - ピリジル ) - 2 - チエニル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ・ 3 塩酸塩

実施例 68 と同様の方法で、実施例 25 で得られた 6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル〕-3-〔5-(2-ピリジル)-2-チエニル〕イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン 135 mg から標題化合物 66 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.19(t, *J*=8.8Hz, 2H), 7.37(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.55(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.92(m, 2H), 7.94(d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.56(m, 3H)

実施例 94



5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン-3-イル}-2-チオフェンカルボキサミド

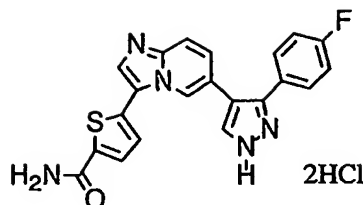
6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル〕-3-ヨードイミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン (製造例 39 化合物) と塩化トリブチルスズから製造例 48 と同様の方法で調製した 6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル〕-3-(1, 1, 1-トリブチルスタニル)イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン 200 mg、5-ブromo-2-チオフェンカルボキサミド 51 mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム 14 mg、キシレン 3 mL の混合物を窒素雰囲気下 120℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標題化合物 37 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.92 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.18 (dd, *J*=9.3, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.50 (m, 20H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.22 (brs, 1H)

MS *m/e* (ESI) 646 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 5



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ  
[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チオフェンカルボキサミド ・ 2 塩酸塩

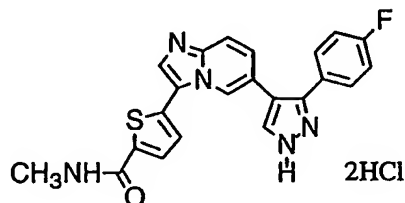
実施例 6 7 と同様な方法により、実施例 9 4 で得られた 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チオフェンカルボキサミド 3 7 m g から、標題化合物 1 8 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.16-7.24 (m, 2H), 7.45 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.72-7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H), 8.19 (brs, 2H), 8.51(s, 1H)

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 6



N2 - メチル - 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ  
[ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - チオフェンカルボキサミ  
ド ・ 2 塩酸塩

実施例 9 4 と同様に、6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 3 - ( 1 , 1 , 1 - トリブチルスタニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン 3 7 0 m g と N2 - メチル - 5 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボキサミド 1 1 0 m g から N2 - メチル - 5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3

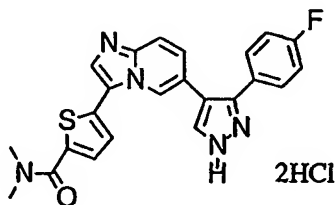
ーイル} - 2 - チオフェンカルボキサミド 23 mg を無色アモルファスとして得た。  
これを実施例 67 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題  
化合物 14 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.78 (s, 3H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.44 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18 (br, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>)

実施例 97



N2, N2-ジメチル-5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}-2-チオフェンカルボキサミド・2塩酸塩

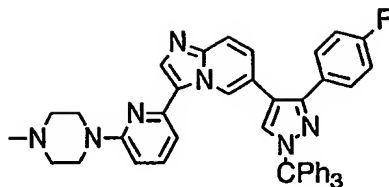
実施例 94 と同様に、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(1, 1, 1-トリブチルスタニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン 370 mg と N2, N2-ジメチル-5-プロモ-2-チオフェンカルボキサミド 120 mg から N2, N2-ジメチル-5-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}-2-チオフェンカルボキサミド 23 mg を無色アモルファスとして得た。これを実施例 67 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 15 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.00-3.30 (br, 6H), 7.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.56 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.6Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 9 8

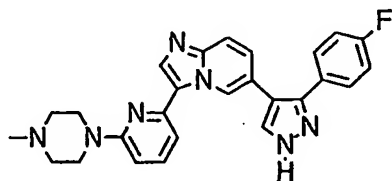


6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]イミダゾ[1,  
2-a]ピリジン

1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-メチルピペラジンと塩化トリブチルスズから製造例 4 6 と同様の方法で得た 1-メチル-4-(6-トリブチルスタニル-2-ピリジル)ピペラジン 190 mg および製造例 3 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-ヨードイミダゾ[1, 2-a]ピリジン 129 mg を実施例 2 1 と同様に反応させ、標題化合物 91 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20(s, 3H), 2.33(m, 4H), 3.45(m, 4H), 6.59(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93(t, J=8.8Hz, 2H), 7.06(m, 2H), 7.24(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.41(s, 1H), 7.46-7.59(m, 3H), 7.66(m, 1H), 8.08(s, 1H), 9.78(brs, 1H)

## 実施例 9 9



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-3-[6-(4-  
メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジ  
ン

実施例 8 0 と同様の方法により、実施例 9 8 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-[6-(4-メチルピ

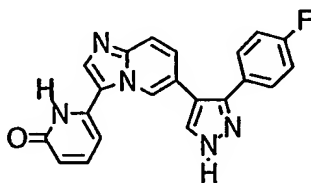


ペラジーン-1-イル)-2-ピリジル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 89 mg から、標題化合物 39 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 2.54(m, 4H), 3.60(m, 4H), 6.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05(m, 3H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.57(m, 2H), 7.71(s, 1H), 8.09(s, 1H), 9.91(brs, 1H)

実施例 100

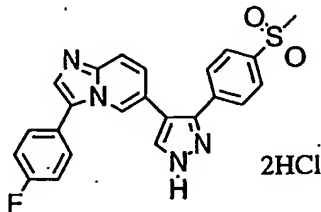


6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル}-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

実施例 23 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-3-(6-メトキシ-2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 54 mg、48% 臭化水素酸 2 mL、酢酸 2 mL の混合物を室温で 4 時間攪拌した後 10 分間加熱環流した。反応液を冷却後 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した固体を濾取して水洗して風乾した。次にこの固体にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし濾取後、真空乾燥することにより表記化合物 5.4 mg を白色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>)

実施例 101



3-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 68 と同様の方法で、実施例 9 で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-

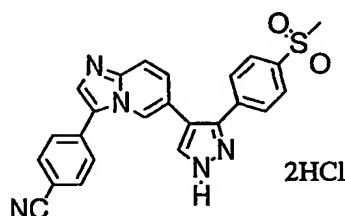
6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン 228 mg から、標題化合物 156 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.28(s, 3H), 7.3-7.42(m, 2H), 7.62-7.68(m, 2H), 7.67(dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.85(dd, *J*=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.96(dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.05(dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.37(s, 2H)

MS *m/e* (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例 102



4- (6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) ベンゾニトリル・2塩酸塩

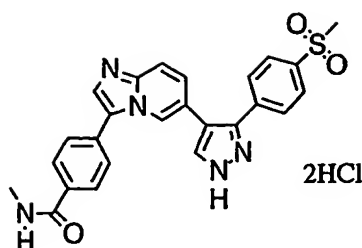
実施例 79 と同様の方法で、実施例 12 で得られた 4- (6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル} イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) ベンゾニトリル 212 mg から、標題化合物 123 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.28(s, 3H), 7.75-7.81(m, 3H), 7.84(dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.96(dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.00(dt, *J*=8.4, 2.0Hz, 2H), 8.01(dd, *J*=9.2, 0.8Hz, 1H) 8.23(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.55(dd, *J*=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>)

実施例 103



N1-メチル-4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド・2塩酸塩

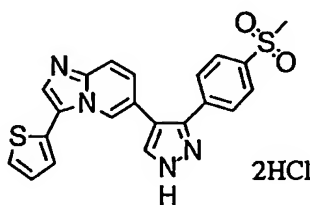
実施例79と同様の方法で、実施例13で得られたN1-メチル-4-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド184mgから標題化合物102mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.82(d, J=4.8Hz, 3H), 3.27(s, 3H), 7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75-7.81(m, 4H), 7.92-8.20(m, 5H), 8.23(s, 1H), 8.41(s, 1H), 5.56(q, J=4.8Hz, 1H), 8.59(s, 1H)

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>)

実施例104



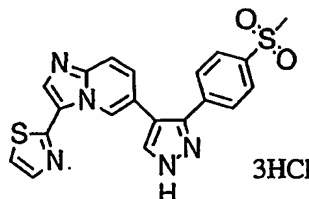
6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例79と同様の方法で、実施例26で得られた6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}-3-(2-チエニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン150mgから、標題化合物66mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.27(s, 3H), 7.26(dd, J=5.2, 4.0Hz, 1H), 7.47(d, J=4.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H), 7.83(d, J=5.2Hz, 1H), 7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 2H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.45(s, 2H)

# 実施例 105



2-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール・3塩酸塩

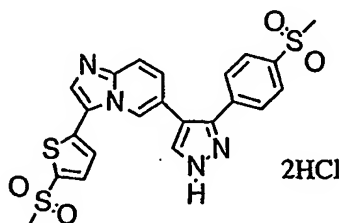
実施例 79と同様の方法で、実施例 27で得られた 2-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1,3-チアゾール 125 mg から標題化合物 82 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.21(s, 3H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.85-7.96(m, 5H), 8.03(d, J=9.6Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.72(s, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 106



6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル}-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例 79と同様の方法で、実施例 28で得られた 6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}-3-[5-(メチ

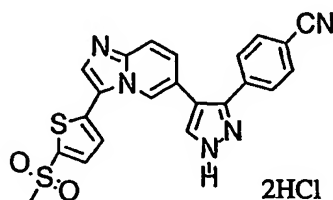
ルスルホニル) - 2 - チエニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 95 mg から、  
 標題化合物 56 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.24(s, 3H), 3.41(s, 3H), 7.61(d, J=9.6Hz, 1H), 7.62(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(dt, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.88-7.94(m, 4H), 8.21(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.60(t, J=1.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>)

実施例 107



4 - (4 - {3 - [5 - (メチルスルホニル) 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} - 1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリル・2 塩酸塩

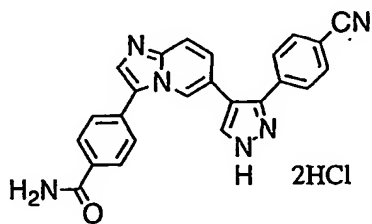
実施例 79 と同様にして、実施例 32 で得られた 4 - (4 - {3 - [5 - (メチルスルホニル) 2 - チエニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル) ベンゾニトリル 110 mg から標題化合物 63 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.43(s, 3H), 7.66(dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.70(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.83(dt, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 7.93(d, J=4.0Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.62(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 446 (MH<sup>+</sup>)

実施例 108



4 - {6 - [3 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - 4 - ピラゾリル] イミダゾ [1,

2-a] ピリジン-3-イル} ベンズアミド・2 塩酸塩

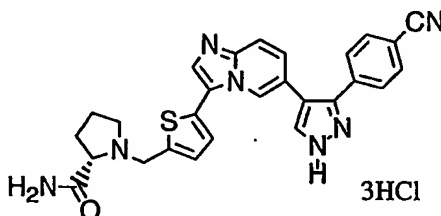
実施例 79 と同様にして、実施例 33 で得られた 4- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} ベンズアミド 103 mg から、標題化合物 61 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.55(s, 1H), 7.67(dt, J=8.4, 1.6Hz, 2H), 7.72-7.78(m, 3H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 8.10(d, J=9.2Hz, 1H), 8.02(dt, J=8.4, 1.6Hz, 2H), 8.14(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.57(s, 1H)

MS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>)

実施例 109



(2S)-1- { [ (5- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキシアミド・3 塩酸塩

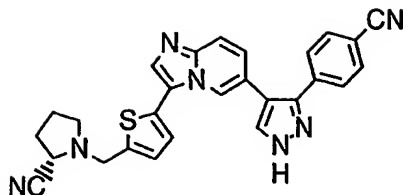
実施例 79 と同様にして、実施例 35 で得られた、(2S)-1- { [ (5- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボキシアミド 100 mg から、標題化合物 68 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.77-1.94(m, 2H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.40-2.55(m, 1H), 3.25-3.45(m, 1H), 3.48-3.60(m, 1H), 4.25(t, J=8.0Hz, 1H), 4.63(d, J=13.6Hz, 1H), 4.74(d, J=13.6Hz, 1H), 7.43(d, J=3.2Hz, 1H), 7.47(d, J=3.2Hz, 1H), 7.64-7.74(m, 2H), 7.66(d, J=8.0Hz, 2H), 7.83(d, J=8.0Hz, 2H), 7.97(d, J=9.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.47(s, 1H)

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 110



(2S)-1- {[ (5- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボニトリル

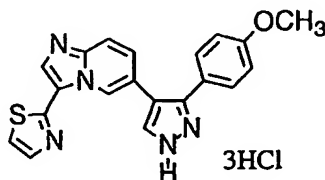
実施例 84 と同様の方法で、実施例 36 で得られた (2S)-1- {[ (5- {6- [3- (4-シアノフェニル) -1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -2-チエニル) メチル] テトラヒドロ-1H-2-ピロールカルボニトリル 110 mg から、標題化合物 35 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.90-2.05(m, 2H), 2.10-2.26(m, 2H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.00-3.08(m, 1H), 3.83(dd, J=7.6, 2.8Hz, 1H), 3.97(d, J=14.0Hz, 1H), 4.08(d, J=14.0Hz, 1H), 6.96(d, J=3.6Hz, 1H), 7.03(d, J=3.6Hz, 1H), 7.16(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.62-7.68(m, 4H), 7.71(d, 9.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.79(s, 1H), 8.30(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>), 449(M-26)

## 実施例 111



2- {6- [3- (4-メトキシフェニル)フェニル] -1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -1, 3-チアゾール · 3塩酸塩

2- (6-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール (製造例 57 化合物) 50 mg と 3- (4-メトキシフェニル) -1-トリチ

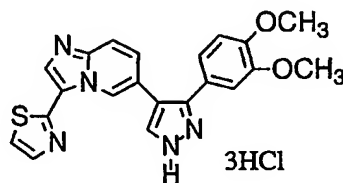
ル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例27化合物）110mgから実施例29と同様の反応により、2- {6- [3- (4-メトキシフェニルフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -1, 3-チアゾール120mgを無色アモルファスとして得た。これを実施例79と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物37mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.75(s, 3H), 6.95(d, J=8.6Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6Hz, 2H), 7.85(d, J=3.2Hz, 1H), 7.86(d, J=9.2Hz, 1H), 7.90(d, J=3.2Hz, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.89(s, 1H), 9.72(s, 1H)

MS m/e(ESI)374(MH<sup>+</sup>)

実施例112



2- {6- [3- (3, 4-ジメトキシフェニルフェニル) -1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール・3塩酸塩

2- (6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール（製造例57化合物）50mgと3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例29化合物）110mgを実施例29と同様に反応させて2- {6- [3- (3, 4-ジメトキシフェニルフェニル) -1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -1, 3-チアゾール85mgを無色アモルファスとして得た。これを実施例79と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物32mgを無色結晶として得た。

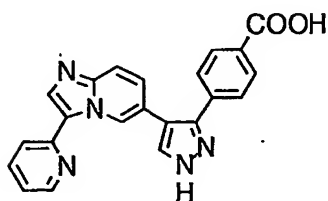


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.62(s, 3H), 3.76(s, 3H), 6.95(s, 2H), 7.07(s, 1H), 7.83(d, J=3.2Hz, 1H), 7.90(d, J=3.2Hz, 1H), 7.91(dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.88(s, 1H), 9.73(s, 1H)

MS m/e(ESI)404(MH<sup>+</sup>)

実施例 1 1 3



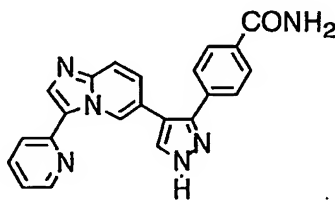
4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 H - 3 - ピラゾリル } 安息香酸

実施例 8 4 と同様にして、実施例 4 6 で得られた 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル } 安息香酸 4 0 m g から標題化合物 2 0 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.18(dd, J=6.0, 5.2Hz, 1H), 7.28(brd, J=8.4Hz, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 7.65(d, J=9.6Hz, 1H), 7.82(m, 4H), 7.93(d, J=8.0Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.42(d, J=4.4Hz, 1H), 9.88(brs, 1H)

実施例 1 1 4



4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 H - 3 - ピラゾリル } ベンズアミド

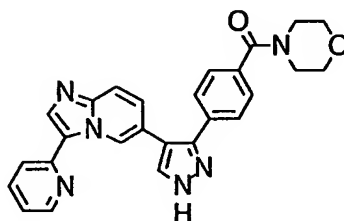
実施例 8 4 と同様にして、実施例 4 7 で得られた 4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピリジル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 1 - トリチル - 1 H - 3 - ピラゾリル }

リル} ベンズアミド 112 mg から標題化合物 19 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.10(ddd, J=5.2, 0.8, 0.8Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.83(m, 3H), 7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 8.35(d, J=4.4Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.87(bris, 1H)

実施例 115



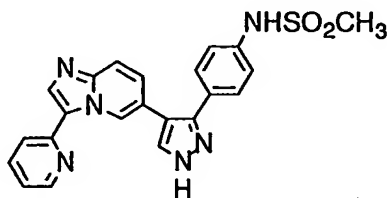
モルホリノ (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1H-3-ピラゾリル} フェニル) メタノン

実施例 48 で得られたモルホリノ (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-ピラゾリル} フェニル) メタノン 50 mg から標題化合物 21 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.10(ddd, J=5.2, 0.8, 0.8Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(dd, J=9.6, 0.8Hz, 1H), 7.83(m, 3H), 7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 8.35(d, J=4.4Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 9.87(bris, 1H)

実施例 116



N- (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1H-3-ピラゾリル} フェニル) メタンサルホンアミド

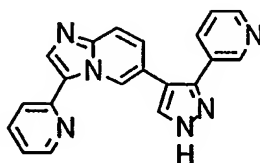
実施例 84 と同様にして、実施例 48 で得られた N- (4- {4- [3- (2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -1-トリチル-1H-3-

ーピラゾリル} フェニル) メタンサルホンアミド 14 mg から標題化合物 5.2 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.30(s, 3H), 7.08(q, J=4.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 7.61(d, J=8.0Hz, 2H), 7.67(m, 2H), 7.75(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.48(d, J=4.8Hz, 1H), 9.98(brs, 1H)

実施例 117



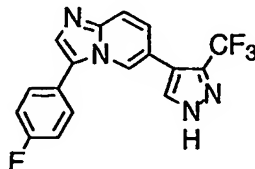
3-(2-ピリジル) - 6 - [3-(3-ピリジル) - 1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

製造例 63 で得られた 6-プロモ-3-(2-ピリジル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 55 mg、3-(3-ピリジル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル ボロン酸 173 mg を実施例 29 と同様に反応させて得られた 3-(2-ピリジル) - 6 - [3-(3-ピリジル) - 1-トリチル-1H-4-ピラゾリル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジンを実施例 84 と同様にしてトリチル基の脱保護を行い、標題化合物 36 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.13(m, 1H), 7.20(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.67(d, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 7.84(dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.45(m, 1H), 8.59(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.87(d, J=1.6Hz, 1H), 9.98(s, 1H)

実施例 118



3-(4-フルオロフェニル) - 6 - (3-トリフルオロメチル-1H-4-ピラ

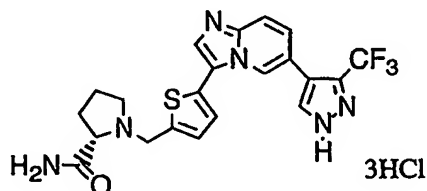
ゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

実施例 84 と同様にして、実施例 8 で得られた 3- (4-フルオロフェニル) -6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 86 mg から標題化合物 30 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.37(m, 3H), 7.73(m, 4H), 8.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 13.85(brs, 1H)

## 実施例 119



(2*S*)-1- ( { 5- [ 6- ( 3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド・3塩酸塩

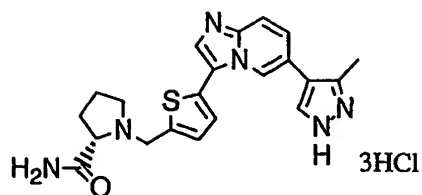
実施例 67 と同様の方法により、実施例 37 で得た (2*S*)-1- ( { 5- [ 6- ( 3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) テトラヒドロ-1*H*-2-ピロールカルボキシアミド 130 mg から標題化合物 77 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.80-1.97(m, 2H), 2.00-2.14(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 3.23-3.62 (m, 2H), 4.16-4.24(m, 1H), 4.63(d, *J*=13.6Hz, 1H), 4.73(d, *J*=13.6Hz, 1H), 7.46(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.58(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.65-7.76(m, 2H), 7.96(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.406(s, 1H), 8.60(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 120



(2 S) - 1 - ( { 5 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - チエニル } メチル ) テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド ・ 3 塩酸塩

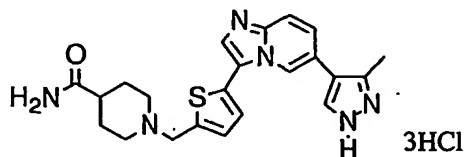
実施例 29 と同様にして、3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 30 化合物）110 mg と (2 S) - 1 - { [ 5 - ( 6 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - チエニル ] メチル } テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド（製造例 61 化合物）82 mg から (2 S) - 1 - ( { 5 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - チエニル } メチル ) テトラヒドロ - 1 H - 2 - ピロールカルボキシアミド 146 mg（フィルム）を得た。これを実施例 79 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、標題化合物 74 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.0-1.98(m, 2H), 2.02-2.17(m, 1H), 2.42(s, 3H), 3.03-3.70(m, 3H), 4.26(t, J=8.0Hz, 1H), 4.67(d, J=13.6Hz, 1H), 4.78(d, J=13.6Hz, 1H), 7.51(d, J=3.6Hz, 1H), 7.66-7.72(m, 2H), 8.00-8.12(m, 4H), 8.40(s, 1H), 8.58(s, 1H)

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>)

実施例 121

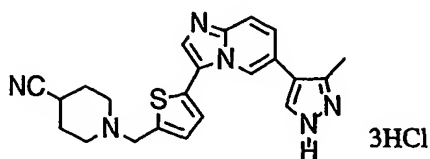


1 - ( { 5 - [ 6 - ( 3 - メチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - チエニル } メチル ) - 4 - ピペリジンカルボキシアミド ・ 3 塩酸塩

実施例 79 と同様にして、実施例 39 で得た 1- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) -4-ピペリジンカルボキシアミド 125 mg から標題化合物 33 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>)

実施例 122

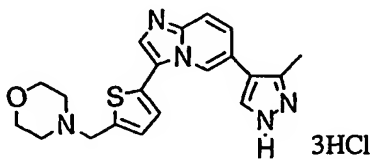


1- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) -4-ピペリジンカルボニトリル・3塩酸塩

実施例 79 と同様にして、実施例 40 で得た 1- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) -4-ピペリジンカルボニトリル 100 mg から標題化合物 35 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>)

実施例 123



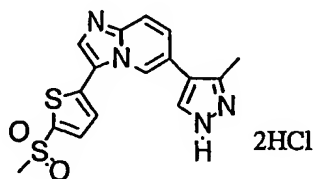
4- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) モルホリン・3塩酸塩

実施例 79 と同様にして、実施例 38 で得られた 4- ( { 5- [ 6- ( 3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) イミダゾ [ 1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-チエニル } メチル) モルホリン 190 mg から標題化合物 112 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ : 2.43(s, 3H), 3.05-3.20(m, 2H), 3.30-3.40(m, 2H), 3.80-4.05(m, 4H), 4.68(s, 2H), 7.64(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06-8.12(m, 2H), 8.19(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.54(s, 1H), 8.67(s, 1H)

実施例 1 2 4



6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・2塩酸塩

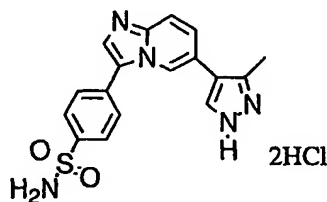
実施例 7 9 と同様にして、実施例 4 1 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 85 mg から標題化合物 38 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.42(s, 3H), 3.46(s, 3H), 7.86(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00-8.07(m, 3H), 8.49(s, 1H), 8.67(t,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 1 2 5



4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド・2塩酸塩

実施例 7 9 と同様にして、実施例 4 2 で得られた 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1-ベンゼンスルホンアミド 68 mg から標題化合物 40 mg を無色結晶として

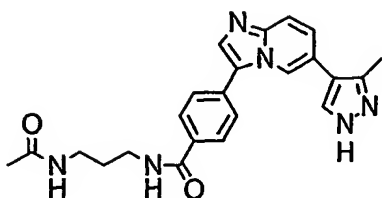
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.40(s, 3H), 7.58(s, 2H), 8.01-8.08(m, 5H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 8.19(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.69(s, 1H)

MS m/e (ESI) 354 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 2 6



N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド

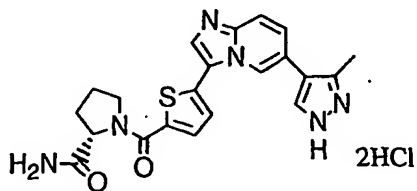
実施例 8 9 と同様にして、実施例 4 4 で得られた N1-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド 6 5 m g から標題化合物 1 2 m g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.64(quint, J=6.8Hz, 2H), 1.79(s, 3H), 2.37(brs, 3H), 3.05-3.12(m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H), 7.49(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.70(d, J=9.2Hz, 1H), 7.76(brs, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H), 7.85(s, 1H), 7.87(t, J=5.2Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 2H), 8.50(s, 1H), 8.55(t, J=5.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 2 7



(2S)-1-({5-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-チエニル}カルボニル)テトラヒドロ-1H

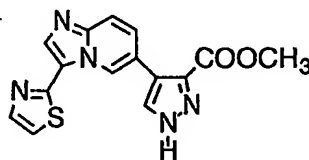


－2－ピロールカルボキシアミド・3塩酸塩

製造例48で得られた6－（3－メチル－1－トリチル－1*H*－4－ピラゾリル）－3－（1, 1, 1－トリブチルスタニル）イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン140mgと(2*S*)－1－{[5－（6－プロモイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン－3－イル）－2－チエニル]カルボニル}テトラヒドロ－1*H*－2－ピロールカルボキシアミド45mgを実施例96と同様に反応させ、(2*S*)－1－（{5－[6－（3－メチル－1－トリチル－1*H*－4－ピラゾリル）イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン－3－イル]－2－チエニル}カルボニル）テトラヒドロ－1*H*－2－ピロールカルボキシアミド95mgをフィルムとして得た。これを実施例79と同様にしてトリチル基を脱保護し、標題化合物48mgを無色結晶として得た。

MS *m/e* (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例128

メチル 4－[3－（1, 3－チアゾール－2－イル）イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン－6－イル]－1*H*－3－ピラゾールカルボキシレート

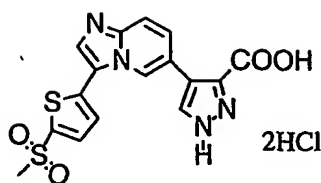
実施例84と同様にして、実施例45で得られたメチル 4－[3－（1, 3－チアゾール－2－イル）イミダゾ[1, 3-*a*]ピリジン－6－イル]－1－トリチル－1*H*－3－ピラゾールカルボキシレート50mgから標題化合物18mgを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.76(s, 3H), 7.53-7.70(m, 1H), 7.76(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.97(d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.18-8.28((m, 1H), 8.35(s, 1H), 9.73(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 326 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例129



4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1 H- 3-ピラゾールカルボン酸・ 2 塩酸塩

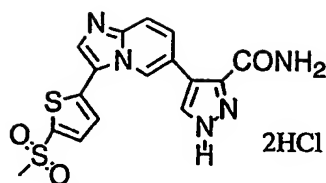
実施例 45 と同様にして、メチル 4- (4, 4, 5, 5, -テトラメチル- 1, 3, 2-ジオキサボロラン- 2-イル) - 1-トリチル 1 H-ピラゾールカルボキシレート 600 mg と製造例 59 で得られた 6-ブromo- 3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン 214 mg からメチル 4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1-トリチル- 1 H- 3-ピラゾールカルボキシレート 360 mg を無色固体として得た。これをテトラヒドロフラン 2 mL とメタノール 1 mL に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム 0.75 mL を加え室温で 1 時間攪拌した。2 N 塩酸 0.75 mL を加え中和後、酢酸エチルで抽出し溶媒を減圧留去して、4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1-トリチル- 1 H- 3-ピラゾールカルボン酸 320 mg を無色結晶として得た。4- {3- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] イミダゾ [1, 2- a] ピリジン- 6-イル} - 1-トリチル- 1 H- 3-ピラゾールカルボン酸 34 mg を実施例 79 と同様の方法で、トリチル基を脱保護して、標題化合物 15 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.46(s, 3H), 7.81(d, J=4.4Hz, 1H), 7.96(d, J=9.2Hz, 1H), 7.97(d, J=4.4Hz, 1H), 8.03(d, 9.2Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.44(s, 1H), 9.18(s, 1H)

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 130



4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-3-ピラゾールカルボキサミド・2塩酸塩

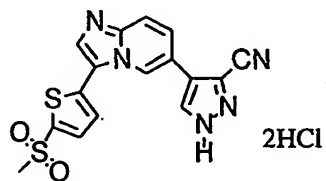
4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボン酸 40 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 37 mg、1-オキシベンゾトリアゾール 26 mg、塩化アンニウム 17 mg、トリエチルアミン 0.077 mL、N,N-ジメチルホルムアミド 3 mL の混合液を室温で一晩放置した。溶媒を減圧留去して、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製して、4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキサミド 22 mg を無色結晶として得た。これを実施例 79 と同様の方法で、トリチル基を脱保護して、標題化合物 14 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.48(s, 3H), 7.51(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.88(d, J=4.0Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 8.00(d, J=4.0Hz, 1H), 8.17(d, J=9.2Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.52(s, 1H), 9.60(s, 1H)

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>)

実施例 131



4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-3-ピラゾールカルボニトリル・2塩酸塩

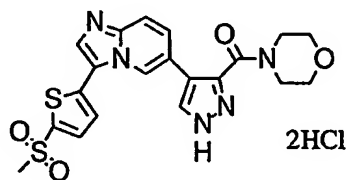
実施例 130 化合物の合成過程で得られた 4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾールカルボキサミド 78 mg、無水トリフルオロ酢酸 0.044 mL、ピリジン 0.035 mL を実施例 36 と同様に反応させ、4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾールカルボニトリル 72 mg を淡黄色結晶として得た。これを実施例 84 と同様にしてトリチル基を脱保護し、標題化合物 2 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.41(s, 3H), 7.69(dd, *J*=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.74(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.87(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.92(d, 4.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.92(s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>)

実施例 132



(4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1*H*-3-ピラゾール) (モルホリノ) メタノン・2塩酸塩

実施例 129 化合物の合成過程で得られた 4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾールカルボン酸 40 mg、モルホリン 6 μL、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 13.4 mg、1-オキシベンゾトリアゾール 9.4 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 3 mL 中で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して (4- {3- [5- (メチルスルホニル) -2-チエニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-6-イル} -1-トリチル-1*H*-3-

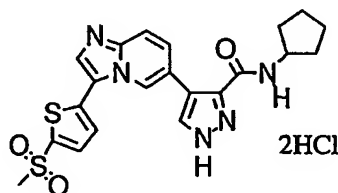
ーピラゾール) (モルホリノ) メタノン 30 mg を淡褐色結晶として得た。これを実施例 79 と同様の方法でトリチル基を脱保護して、標題化合物 18 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.40-3.80(m, 8H), 3.46(s, 3H), 7.76(d, J=3.6Hz, 1H), 7.97(s, 2H), 8.03(d, J=3.6Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.90(s, 1H)

MS m/e (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>)

実施例 133



N3-シクロペンチル-4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-3-ピラゾールカルボキサミド・2塩酸塩

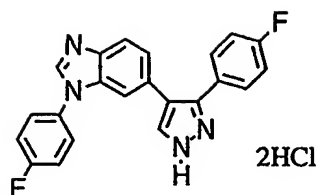
実施例 132 と同様の方法で、4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボン酸 40 mg、シクロペンチルアミン 5.9 mg から、N3-シクロペンチル-4-{3-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1-トリチル-1H-3-ピラゾールカルボキサミド 40 mg を淡褐色フィルムとして得た。これを実施例 79 と同様にしてトリチル基を脱保護して、標題化合物 22 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.44-1.60(m, 4H), 1.60-1.74(m, 2H), 1.78-1.92(m, 2H), 3.46(s, 3H), 4.14-4.24(m, 1H), 7.86(d, 4.0Hz, 1H), 7.98(d, J=9.6Hz, 1H), 8.01(d, J=4.0Hz, 1H), 8.14(d, J=9.6Hz, 1H), 8.25(d, J=7.6Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.50(s, 1H), 9.40(s, 1H)

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>)

実施例 134



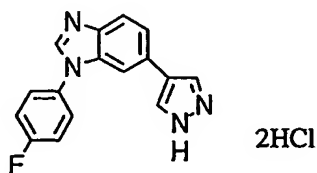
1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール・2塩酸塩

製造例65で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール0.3g、4-フルオロフェニルボロン酸0.16g、酢酸銅(II)0.16gとピリジン0.093mL、4Åモレキュラーシーブス0.21g、ジクロロメタン6mLの混合液を室温で96時間攪拌した。セライトにて濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール33mgを無色オイルとして得た。このものを実施例84と同様にして、トリチル基を脱保護し、さらにNAMシリカゲルクロマトグラフィー（NAM200Hシリカゲル、ナム研究所社製）（酢酸エチル／メタノール）で精製した。残渣をメタノールに溶解して4N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて溶媒を減圧留去して標題化合物19mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.18-7.25(m, 2H), 7.40-7.53(m, 5H), 7.68-7.73(m, 3H), 7.78(dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H)

実施例135



1-(4-フルオロフェニル)-6-(1H-4-ピラゾリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール・2塩酸塩

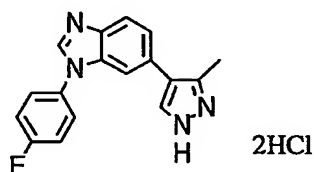
実施例 29 と同様の方法により、製造例 70 で得られた化合物 1-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 30mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 47mg から 1-(4-フルオロフェニル)-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールを得た 40mg。このものを実施例 84 と同様に、トリチル基を脱保護し、さらに NAM シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製した。残渣をメタノールに溶解し 4*N* 塩酸-酢酸エチル溶液 2mL を加え、溶媒を減圧留去して標題化合物 17mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.43-7.58 (m, 4H), 7.67-7.78 (m, 5H), 8.44 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 279 (MH<sup>+</sup>)

実施例 136



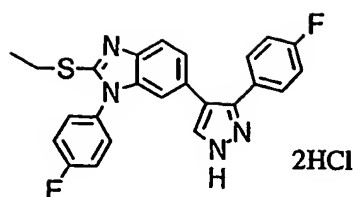
1-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール · 2 塩酸塩

製造例 70 で得られた化合物 1-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール 30mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 49mg から実施例 135 と同様の方法により、標題化合物 21mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.36 (s, 3H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (dd, *J*=9.2, 1.2Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)

実施例 137



2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-*H*-4-ピラゾリル]-1-*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール  
2塩酸塩

製造例 73 で得られた 2-(エチルスルファニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1-*H*-4-ピラゾリル]-1-*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール 7.2 g、4-フルオロフェニルボロン酸 3.5 g、酢酸銅(II) 3.4 g、ピリジン 2.0 mL、4 Å モレキュラーシーブス 4.6 g、ジクロロメタン 140 mL の混合液を室温で 96 時間攪拌した。セライトで濾過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して 2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1-*H*-4-ピラゾリル]-1-*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール 1.06 g を無色結晶として得た。2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1-*H*-4-ピラゾリル]-1-*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール 30 mg を実施例 67 と同様の方法によりトリチル基を脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 13 mg を無色結晶として得た。

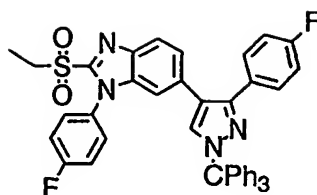
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.35(t, J=7.6Hz, 3H), 3.28(q, J=7.6Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.33-7.42(m, 4H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.57(d, J=8.4Hz, 1H), 7.89(s, 1H)

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>)

実施例 138





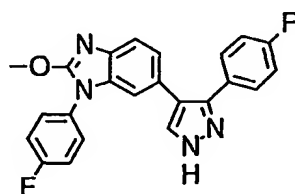
2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例136記載の方法で合成された2-(エチルスルファニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール1.03gをジクロロメタン17mLに溶解し、氷冷下3-クロロ過安息香酸1.2gを加えて室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物1.05gを淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.23(t, J=7.6Hz, 3H), 3.56(q, J=7.6Hz, 2H), 6.83(br, 1H), 7.08-7.18(m, 8H), 7.26-7.40(m, 11H), 7.50-7.56(m, 3H), 7.60-7.63(m, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 7.86-7.90(m, 1H)

実施例139



1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-2-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例138で得られた2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラ

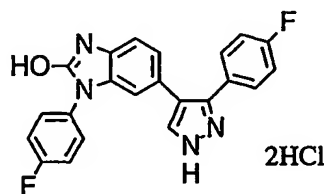
ゾリル] - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾール 50 mg をテトラヒドロフラン 0.5 mL, メタノール 3 mL に溶解させて、水素化ナトリウム 28 mg を加えて窒素雰囲気下 3 時間加熱還流した。冷却後、水と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して 1 - (4-フルオロフェニル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル - 1 *H*-4-ピラゾリル] - 2-メトキシ - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾールを得た。このものを実施例 84 と同様にして、トリチル基を脱保護し、さらに NAM シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標記化合物 18 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.08(s, 3H), 6.84-6.88(m, 1H), 7.06-7.18(m, 2H), 7.20-7.52(m, 8H), 7.95(br, 1H)

MS m/e(ESI) 403(MH<sup>+</sup>)

実施例 140



1 - (4-フルオロフェニル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 *H*-4-ピラゾリル] - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾール - 2-オール ・ 2 塩酸塩

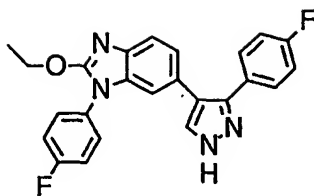
実施例 139 で得られた 1 - (4-フルオロフェニル) - 6 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 *H*-4-ピラゾリル] - 2-メトキシ - 1 *H*-ベンゾ [d] イミダゾール 15 mg をメタノールに溶解し 4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液 2 mL を加えて溶媒を減圧留去。残渣をメタノール/エーテルで結晶化後酢酸エチルで洗浄し標記化合物 12 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 6.70(s, 1H), 6.97-7.04(m, 2H), 7.16-7.29(m, 4H), 7.36-7.46(m, 4H), 7.84(s, 1H), 11.15(s, 1H)

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 1



2-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

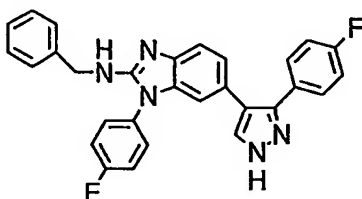
実施例 1 3 8 で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 50 mg、テトラヒドロフラン 0.5 mL、エタノール 3 mL、水素化ナトリウム 28 mg から実施例 1 3 9 と同様の方法により、標題化合物 20 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 4.52(q, J=7.2Hz, 2H), 6.85-6.89(m, 1H), 7.06-7.18(m, 2H), 7.20-7.52(m, 8H), 7.95(br, 1H)

MS m/e(ESI) 417(MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 2



N2-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

実施例 1 3 8 で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 40 mg にベンジルアミン 1 mL を加えて 150℃ で 24 時間攪拌した。反応物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキ

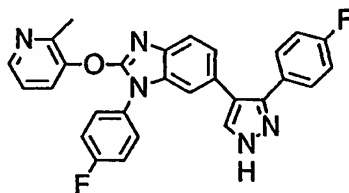
サン／酢酸エチル)で精製してN2-ベンジル-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン26mgを得た。このものを実施例84と同様の方法によりトリチル基を脱保護し、さらにNAMシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製して標題化合物18mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 4.49-4.53(m, 2H), 6.54-6.58(m, 1H), 6.90-7.02(m, 2H), 7.08-7.50(m, 14H)

MS m/e(ESI) 478 (MH<sup>+</sup>)

実施例143



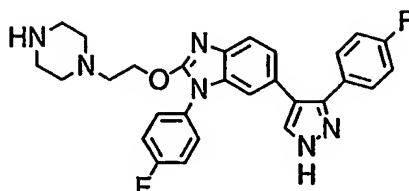
1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-2-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例138で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール40mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解させて、水素化ナトリウム6.8mgを加えて20分間攪拌し、2-メチル-3-ピリジノール3mLを加えて80℃で3時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)で精製して1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-2-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを得た。このものを実施例84と同様の方法によりトリチル基を脱保護し、さらにNAMシリカゲルクロ

マトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製して標題化合物 6 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 4



1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-2-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

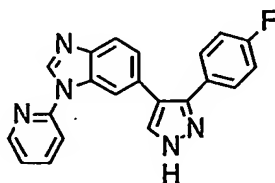
実施例 1 3 8 で得られた 2-(エチルスルフォニル)-1-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 50 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL、水素化ナトリウム 8.5 mg、2-ピペラジン-1-イル-1-エタノール 28 mg を用いて実施例 1 4 3 と同様の操作を行い、標題化合物 13 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.26-2.36 (br, 4H), 2.57-2.68 (m, 6H), 4.55-4.60 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.07-7.24 (m, 3H), 7.27-7.52 (m, 8H)

MS m/e (ESI) 501 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 4 5



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-1-(2-ピリジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

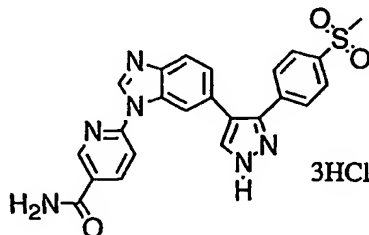
製造例 65 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール 0.32 g、炭酸カリウム 0.42 g、2-ブロモピリジン 1.73 mL を *N,N*-ジメチルホルムアミド 6 mL 中、30℃で30時間攪拌した。水、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加えて、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -1- (2-ピリジル) -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール 0.3 g を得た。このものを実施例 84 と同様の方法によりトリチル基を脱保護し、得られた固体を *NAM* シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製して標題化合物 51 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 7.10-7.30 (m, 3H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.71 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46-8.52 (m, 1H), 8.93 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 356 (MH<sup>+</sup>)

実施例 146



6- (6- {3- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1*H*-4-ピラゾリル} -1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ニコチンアミド・ 3塩酸塩

製造例 105 と同様の方法により 5-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾールと 6-クロロニコチン酸アミドから調製された 6- (6-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ニコチン酸アミドと 6- (5-ブロモ-1*H*-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ニコチン酸アミドの 1 : 1 の位置異性体の混合物 0.2 g および 3- [4- (メチルスルファニル) フェニル] -1-トリチル

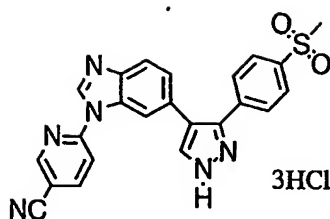
-1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 26 化合物）0.36 g を実施例 29 と同様の方法で反応を行い、6-（6-（3-〔4-（メチルスルファニル）フェニル〕-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル}-1 *H*-ベンゾ〔*d*〕イミダゾール-1-イル）ニコチンアミドと6-（5-（3-〔4-（メチルスルファニル）フェニル〕-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル}-1 *H*-ベンゾ〔*d*〕イミダゾール-1-イル）ニコチンアミドの混合物として褐色アモルファス0.39 g を得た。このものをテトラヒドロフラン10 mL、メタノール5 mL に溶解し、オキソン0.17 g を水3 mL に溶解した溶液を加えて室温で2時間攪拌した。水、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて0.5時間攪拌した後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNAMシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）で精製して位置異性体を分離し、6-（6-（3-〔4-（メチルスルフィニル）フェニル〕-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル}-1 *H*-ベンゾ〔*d*〕イミダゾール-1-イル）ニコチンアミド0.14 g を無色アモルファスとして得た。このものをテトラヒドロフラン6 mL、メタノール3 mL に溶解し、オキソン0.13 g を水2 mL に溶解した溶液を加えて室温で2時間攪拌した。水、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて0.5時間攪拌した後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して6-（6-（3-〔4-（メチルスルホニル）フェニル〕-1-トリチル-1 *H*-4-ピラゾリル}-1 *H*-ベンゾ〔*d*〕イミダゾール-1-イル）ニコチンアミド0.15 g を無色アモルファスとして得た。このものを実施例 67 と同様の方法によりトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物62 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$ : 3.23(s, 3H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.64-7.70(m, 4H), 7.84-7.90(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 1H), 8.34-8.38(m, 1H), 8.45-8.49(m, 1H), 9.05-9.07(m, 1H)

MS *m/e*(ESI)459(MH<sup>+</sup>)

実施例 147



6-(6-(3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-4-ピラゾリル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイド・3塩酸塩

製造例105で得られた、6-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイドと6-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイドの1:1の位置異性体の混合物0.2gと3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例26化合物)0.38gとを実施例29と同様に反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で異性体を分離して6-(6-3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイド0.17gを無色アモルファスとして得た。これを実施例29と同様の方法により、オキシソんで酸化して、6-(6-{3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ピリジルシアナイド0.17を淡褐色アモルファスとして得た。これを実施例67と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物42mgを無色結晶として得た。

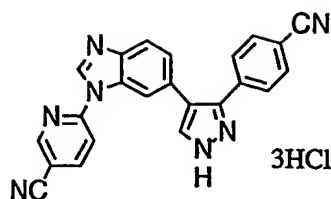
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 3.21(s, 3H), 7.32(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.89(m, 2H), 8.05(s, 1H), 8.16(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.32(d, J=1.6Hz, 1H), 8.53(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 8.88(dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 9.25(s, 1H)

MS m/e (ESI) 441 (MH<sup>+</sup>)

実施例148





6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } ニコチノニトリル ・ 3 塩酸塩

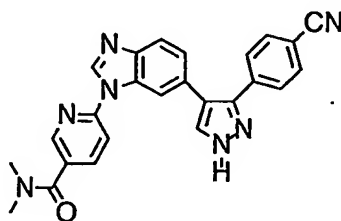
製造例 105 で得られた、6 - ( 6 - プロモ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 3 - ピリジルシアナイドと 6 - ( 5 - プロモ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 3 - ピリジルシアナイドの 1 - 1 の位置異性体の混合物および 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸 ( 製造例 32 化合物 ) 0.32 g を実施例 29 と同様に反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル ) で異性体を分離して 6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } ニコチノニトリルを無色アモルファスとして得た。このものを実施例 67 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 52 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.27(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03(s, 1H), 8.18(d, J=8.6Hz, 1H), 8.34(d, J=1.4Hz, 1H), 8.55(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 8.91(d, J=2.4Hz, 1H), 9.26(s, 1H)

MS m/e(ESI)388(MH<sup>+</sup>)

実施例 149



N3, N3 - ジメチル - 6 - { 6 - [ 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } ニコチンアミド ・ 3 塩酸

塩

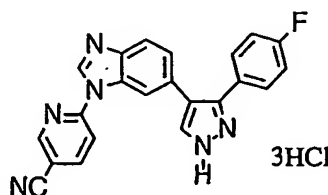
*N*3, *N*3-ジメチル-6-クロロニコチンアミドと5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾールから製造例105と同様にして合成した、*N*3, *N*3-ジメチル-6-(6-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ニコチンアミドと*N*3, *N*3-ジメチル-6-(5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ニコチンアミドの1:1の位置異性体、および3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例32化合物)0.24gを実施例29と同様に反応させ、*N*3, *N*3-ジメチル-6-{6-[3-(4-シアノフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1-トリチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチンアミドと*N*3, *N*3-ジメチル-6-{5-[3-(4-シアノフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1-トリチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}ニコチンアミドの混合物を無色アモルファスとして得た。このものを実施例84と同様の方法でトリチル基の脱保護を行い、さらに逆相液体クロマトグラフィー(WAKO PAK ODSカラム、容離液:水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸)で異性体を分離した。メタノール溶液中、4*N*塩酸/酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧留去して塩酸塩とし標題化合物42mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.98(s, 3H), 3.02(s, 3H), 7.33(d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.61(d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.76-7.83(m, 3H), 8.02(d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.14(dd, *J*=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.53(d, *J*=2.2Hz, 1H), 9.44(s, 1H)

MS *m/e*(ESI) 434 (MH<sup>+</sup>)

実施例150



6-{6-[3-(4-フルオロフェニル)-1*H*-4-ピラゾリル]-1-トリチル-1*H*-ベ

ンゾ [d] イミダゾール-1-イル} - 3-ピリジルシアナイド・3 塩酸塩

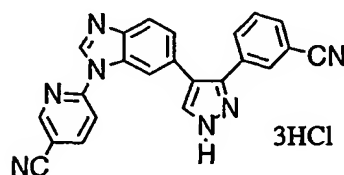
製造例 105 で得られた 6- (6-プロモ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドと 6- (5-プロモ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドの 1 : 1 の位置異性体の混合物 (1.97g) および 3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸 (実施例 25 化合物) 3.54 g を実施例 29 と同様に反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で異性体を分離して、6- {6- [3- (4-フルオロフェニル) - 1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル] - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} - 3-ピリジルシアナイド 1.94 g を淡褐色アモルファスとして得た。このものを実施例 67 と同様の方法で、トリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 0.95 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.16-7.24(m, 2H), 7.33(dd, J=1.6Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.75(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 8.19(d, J=8.6Hz, 1H), 8.33(d, J=1.6Hz, 1H), 8.58(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 8.92(d, J=2.2Hz, 1H), 9.47(s, 1H)

MS m/e(ESI)381(MH<sup>+</sup>)

実施例 151



6- {6- [3- (3-シアノフェニル) - 1 H-4-ピラゾリル] - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル} ニコチノニトリル・3 塩酸塩

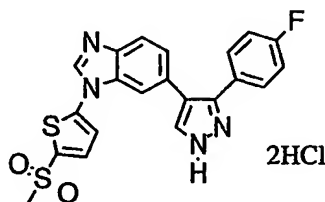
製造例 105 で得られた 6- (6-プロモ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドと 6- (5-プロモ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) - 3-ピリジルシアナイドの 1 : 1 の位置異性体の混合物 0.15 g と 3- (3-シアノフェニル) - 1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロ

ン酸（製造例 3 3 化合物） 0. 27 g から実施例 1 5 0 と同様の操作を行い標題化合物 3 4 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 7.20-7.30(m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.67-7.88(m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.50-8.59 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)

実施例 1 5 2



5 - { 6 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - 4 - ピラゾリル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル } - 2 - チエニルメチルスルフォン ・ 2 塩酸塩

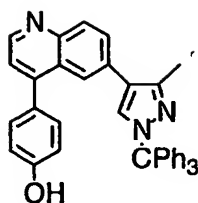
5 - ( 6 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - チエニルメチルスルフォンと 5 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - チエニルメチルスルフォンの 1 : 1 の位置異性体の混合物 0. 14 g と 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリルボロン酸（製造例 2 5 化合物） 0. 23 g から実施例 1 5 0 と同様の操作を行い、標題化合物 2 4. 5 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.42(s, 3H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.32(dd, J=1.2Hz, J=8.4Hz, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.57(d, J=4.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 9.00(s, 1H)

MS m/e(ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 5 3



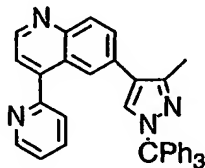
4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル]  
フェノール

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 180 mg、4-(4, 4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノール 80 mg、炭酸カリウム 83 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 18 mg、1, 2-ジメトキシエタン 15 mL の混合物を窒素気流下一夜加熱環流した。反応液を冷却後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物 9.6 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 7.20(m, 7H), 7.31(m, 9H), 7.46(m, 3H), 7.61(m, 2H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.75(d, J=2.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.90(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 154



6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-(2-ピリジル)キノリン

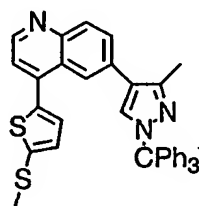
製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 67 mg、2-(トリ-*n*-ブチルスタニル) ピリジン 74 mg、キシレン 10 mL の混合物を窒素気流下撹拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 10 mg を加え、次いで 1

20℃で5時間攪拌した。さらに2-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジン30mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム5mgを追加し、同条件下で3時間攪拌した。反応液を冷却後酢酸エチル、無水硫酸ナトリウムを加えて攪拌した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物35mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 7.20(m, 7H), 7.30(m, 8H), 7.43(ddd, J=7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.51(d, J=4.4Hz, 1H), 7.65(m, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.89(td, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.82(m, 1H), 8.93(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 155



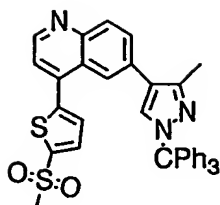
4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)キノリン

製造例91で得られた6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート240mg、トリブチル(5-メチルスルファニル-2-チエニル)スタナン(製造例46化合物)300mgを実施例154と同様に反応させ、標題化合物69mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.49(s, 3H), 2.60(s, 3H), 7.16(d, J=3.6Hz, 1H), 7.22(m, 8H), 7.32(m, 8H), 7.39(d, J=4.4Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 8.29(d, J=2.0Hz, 1H), 8.83(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 156



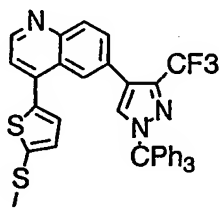
4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

実施例155で得られた4-[5-(メチルスルファニル)-2-チエニル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン67mgのテトラヒドロフラン溶液5mLに、室温でオキソン86mgの水溶液1mLを加え1時間攪拌した。さらにオキソン60mgを加え、一夜攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。次いで酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標題化合物35mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.46(s, 3H), 3.28(s, 3H), 7.20(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.39(d, J=3.6Hz, 1H), 7.43(d, J=4.4Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.76(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=3.6Hz, 1H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.91(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例157



4-(5-メチルスルファニル-2-チエニル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

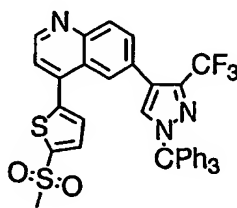
製造例93で得られた6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート261mg、トリブチ

ル（５－メチルスルファニル－２－チエニル）スタナン 300 mg を実施例 154 と同様に反応させ、標題化合物 106 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.60(s, 3H), 7.18(m, 7H), 7.34(m, 9H), 7.41(d, J=4.4Hz, 1H), 7.51(d, J=1.2Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.36(d, J=2.0Hz, 1H), 8.87(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 158



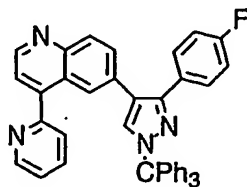
4-(5-メチルスルホニル-2-チエニル)-6-(3-トリフオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

実施例 157 で得られた 4-(5-メチルスルファニル-2-チエニル)-6-(3-トリフオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 104 mg、オキソン 253 mg を実施例 156 と同様に反応させ、標題化合物 60 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.28(s, 3H), 7.17(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.38(d, J=3.6Hz, 1H), 7.46(d, J=4.4Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.73(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=3.6Hz, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20(d, J=2.0Hz, 1H), 8.95(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 159



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キノリン

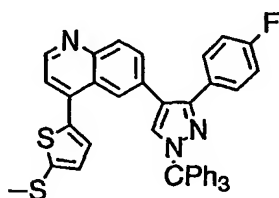


製造例 95 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート 100 mg、  
2- (トリ-*n*-ブチルスタニル) ピリジン 109 mg を実施例 154 と同様に反応させ、標題化合物 65 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.93(m, 2H), 7.24(m, 7H), 7.31(m, 10H), 7.40(m, 2H), 7.46(d, J=4.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.65(m, 2H), 7.85(d, J=1.6Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 8.63(m, 1H), 8.92(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例 160



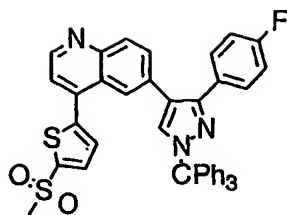
6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -  
4- (5-メチルスルファニル-2-チエニル) キノリン

製造例 104 で得られた 6- [3- (4-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル] -4-キノリルトリフルオロメタンスルホネート 272 mg、  
トリブチル (5-メチルスルファニル-2-チエニル) スタナン 335 mg (製造例 46 化合物) を実施例 154 と同様に反応させ、標題化合物 84 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 6.72(d, J=3.6Hz, 1H), 6.94(d, J=3.6Hz, 1H), 7.00(m, 2H), 7.25(m, 8H), 7.33(m, 8H), 7.44(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 8.81(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 161



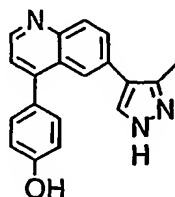
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン

実施例160で得られた6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルファニル-2-チエニル)キノリン82mg、オキソン230mgを実施例156と同様に反応させ、標題化合物39mgを淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(s, 3H), 6.83(d, J=3.6Hz, 1H), 7.02(m, 2H), 7.25(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.37(d, J=4.4Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.57(d, J=3.6Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.87(d, J=2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 8.88(d, J=4.4Hz, 1H)

実施例162



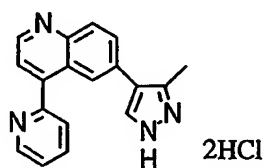
4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]フェノール

実施例153で得られた4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]フェノール9.5mg、5N塩酸0.13mL、テトラヒドロフラン1mL、メタノール1mLの混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を冷却し、2N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。次いで酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物4mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.39(s, 3H), 7.27(d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 7.41(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.68(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.15(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.87(d,  $J=4.4$ Hz, 1H)

### 実施例 163



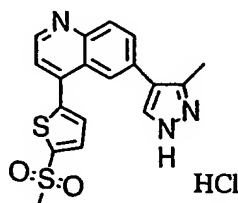
### 6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(2-ピリジル)キノリン 2塩酸塩

実施例 154 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-(2-ピリジル)キノリン 33 mg、5 N 塩酸 0.48 mL、テトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル 0.15 mL を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて生成した結晶を濾取し、標題化合物 19 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.40(s, 3H), 7.71(m, 1H), 8.05(d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.16(m, 3H), 8.35(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.48(dd,  $J=8.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.92(dd,  $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 9.29(dd,  $J=5.6, 1.6$ Hz, 1H)

### 実施例 164



### 6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン塩酸塩

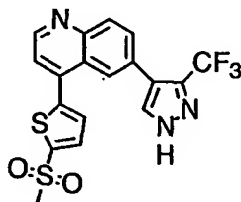
実施例 156 で得られた 4-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-6-

(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン 33mg、トリフルオロ酢酸 0.5mL、ジクロロメタン 2mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層を食塩で飽和し、さらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル 0.15mL を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて生成した結晶を濾取し、標題化合物 13mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.40(s, 3H), 3.45(s, 3H), 7.79(d, J=4.8Hz, 1H), 7.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.98(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.12(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.20(d, J=8.8Hz, 1H), 8.99(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 165



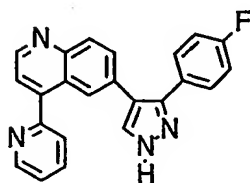
4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン

実施例 158 で得られた 4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン 58mg、トリフルオロ酢酸 1mL、ジクロロメタン 3mL の混合物を室温で一夜攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし、結晶を濾取して標題化合物 18mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.29(s, 3H), 7.40(d,  $J=3.6$ Hz, 1H), 7.49(d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 7.84(m, 3H), 8.21(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.25(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.99(d,  $J=4.4$ Hz, 1H)

#### 実施例 1 6 6



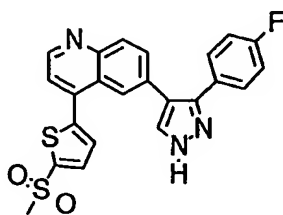
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キノリン

実施例 1 5 9 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(2-ピリジル)キノリン 63 mg、5 N 塩酸 0.8 mL を実施例 1 6 2 と同様に反応させ、標題化合物 20 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.01(m, 2H), 7.37(m, 4H), 7.49(d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.92(d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.14(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.69(d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 8.96(d,  $J=4.4$ Hz, 1H)

#### 実施例 1 6 7



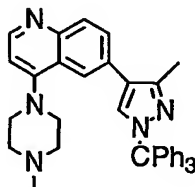
#### 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン

実施例 1 6 7 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(5-メチルスルホニル2-チエニル)キノリン 39 mg、トリフルオロ酢酸 0.5 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 14 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.25(s, 3H), 6.93(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.09(m, 2H), 7.42(m, 3H), 7.63(d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79(dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.83(s, 1H), 7.94(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.92(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H)

# 実施例 168



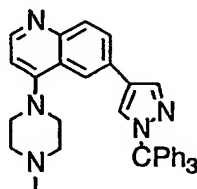
## 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 153 mg、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 239 mg、炭酸ナトリウム 152 mg、トルエン 5 mL、エタノール 10 mL、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 15 mg の混合物を窒素気流下で 3 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 248 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.45(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.70(m, 4H), 3.39(m, 4H), 6.84(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.23(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.64(dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.00(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.67(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)

# 実施例 169



## 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラ

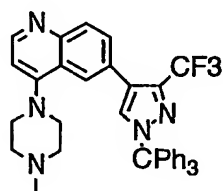
ゾリル) キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン 153 mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 230 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 187 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 2.69(m, 4H), 3.26(m, 4H), 6.82(d, J=5.2Hz, 1H), 7.23(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.71(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.65(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 170



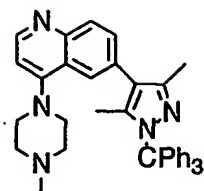
4-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キノリン

製造例 74 で得られた 6-ブロモ 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン 62 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 425 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 126 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.42(s, 3H), 2.70(m, 4H), 3.27(m, 4H), 6.86(d, J=5.2Hz, 1H), 7.20(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.58(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=2.0Hz, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 171



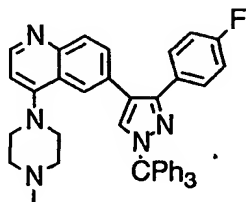
6-(3,5-ジメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-(4-メチル  
ピペラジン-1-イル)キノリン

製造例74で得られた6-ブロモ4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン46mg、3,5-ジメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸97mgを実施例168と同様に反応させ、標題化合物77mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.31(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.68(m, 4H), 3.28(m, 4H), 6.84(d, J=4.8Hz, 1H), 7.21(m, 7H), 7.30(m, 8H), 7.55(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.83(d, J=1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.70(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例172



6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾリル]-4-(4-メチル  
ピペラジン-1-イル)キノリン

製造例74で得られた6-ブロモ4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン189mg、3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例25化合物)360mgを実施例168と同様に反応させ、標題化合物373mgを無色アモルファスとして得た。

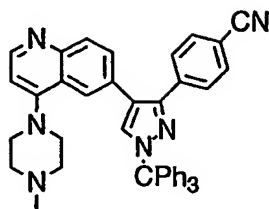
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.34(s, 3H), 2.38(m, 4H), 3.05(m, 4H), 6.78(d, J=5.2Hz, 1H), 6.97(m, 2H), 7.27(m, 7H), 7.35(m, 8H), 7.49(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.58(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.77(d, J=2.0Hz, 1H),



7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 8.65(d, J=5.2Hz, 1H)

### 実施例 173



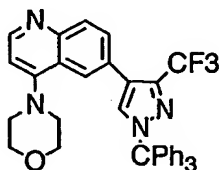
4-〔4-〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-キノリル]-1-トリチル-1H-3-ピラゾリル〕ベンゾニトリル

製造例74で得られた6-ブロモ4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン46mg、3-(4-シアノフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例32化合物)72mgを実施例168と同様に反応させ、標題化合物44mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.34(s, 3H), 2.39(m, 4H), 3.08(m, 4H), 6.81(d, J=5.2Hz, 1H), 7.27(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.77(d, J=2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

### 実施例 174



4-〔6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕モルホリン

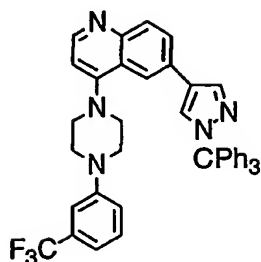
製造例75で得られた4-(6-ブロモ-4-キノリル)モルホリン66mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)125mgを実施例168と同様に反応させ、標題化合物124mgを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.23(m, 4H), 3.96(m, 4H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H),

7.59(dd, J=8.8,2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 実施例 1 7 5



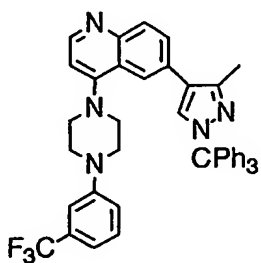
#### 4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン

製造例 7 6 で得られた 6-ブromo-4-{4-[3-(トリフェニルメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}キノリン 1 0 0 mg、1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 2 4 4 mg を実施例 1 6 8 と同様に反応させ、標題化合物 1 0 6 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.40(m, 4H), 3.46(m, 4H), 6.89(d, J=5.2Hz, 1H), 7.18(m, 2H), 7.22(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.44(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.76(dd, J=8.8,1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.06(d, J=1.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

#### 実施例 1 7 6



#### 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キノリン

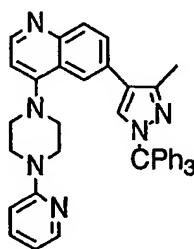
製造例 7 6 で得られた 6-ブromo-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キノリン 7 2 mg、3-メチル-1-トリチル-1*H*-4

ーピラゾリルボロン酸 79 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 117 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.55(s, 3H), 3.40(m, 4H), 3.49(m, 4H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.17(m, 2H), 7.23(m, 7H), 7.31(m, 8H), 7.43(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.68(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.04(d, J=1.6Hz, 1H), 8.71(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 177



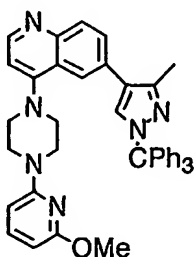
6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル-4-[4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イル] キノリン

製造例 77 で得られた 6-ブromo-4-[4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イル] キノリン 92 mg、3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 138 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 150 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.56(s, 3H), 3.36(m, 4H), 3.80(m, 4H), 6.71(m, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.55(m, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 8.26(m, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 178



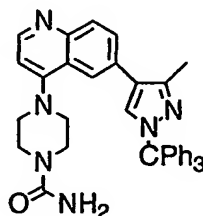
4-[4-(6-メトキシ-2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)キノリン

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 250 mg、4-(6-メトキシ-2-ピリジル)ピペラジン 3 塩酸塩 230 mg、トリエチルアミン 170 mg、ジメチルホルムアミド 10 mL の混合物を 80℃ で一夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 232 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 3.35(m, 4H), 3.78(m, 4H), 3.91(s, 3H), 6.16(d, J=8.0Hz, 1H), 6.27(d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=4.8Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.32(m, 8H), 7.48(t, J=8.0Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=1.6Hz, 1H), 8.70(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 179



4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

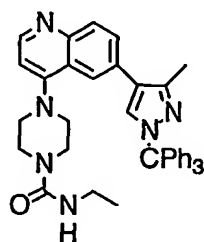
製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 150 mg、1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 83 mg、トリエチルアミン 105 mg、無水テトラヒドロフラン 10 mL の混合物を一夜加熱環流した。次に反応液にジメチルスルホキシド 5 mL を加え、80℃ で 2 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル、水、飽和食塩水を加えて有機層を分取し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 96 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.55(s, 3H), 3.24(m, 4H), 3.68(m, 4H), 4.60(bris, 2H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.00(d, J=1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 180



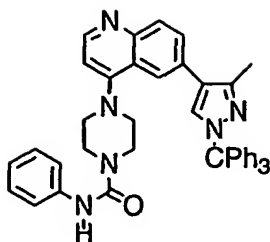
N-エチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 200 mg、N1-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 129 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 120 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 2.53(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.34(m, 2H), 3.63(m, 4H), 4.50(m, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 181



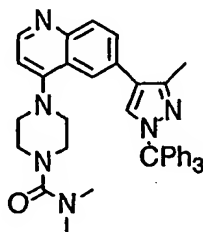
N-フェニル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 150 mg、N1-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 121 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 120 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.55(s, 3H), 3.29(m, 4H), 3.76(m, 4H), 6.43(brs, 1H), 6.87(d, J=5.2Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 7.22~7.40(m, 19H), 7.53(s, 1H), 7.66(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 182



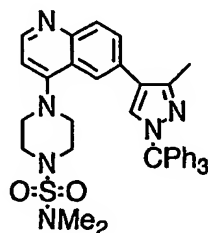
N, N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 180 mg、N1, N1-ジメチル-1-ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 116 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 38 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 2.92(s, 6H), 3.25(m, 4H), 3.50(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 183



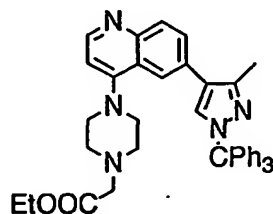
N, N-ジメチル-4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾリル)-4-キノリル〕-1-ピペラジンスルホンアミド

製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾリル)-4-キノリル トリフルオロメタンスルホネート 180 mg、N, N-ジメチル-1-ピペラジンスルホンアミド塩酸塩 116 mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 40 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: .54(s, 3H), 2.91(s, 6H), 3.29(m, 4H), 3.51(m, 4H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.50(s, 1H), 7.68(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 184



エチル 2-4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕ピペラジン-1-イルアセテート

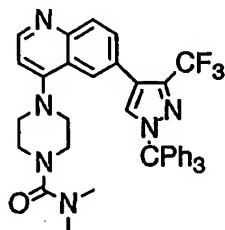
製造例 91 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-ピラゾリル)-4-

ーキノリル トリフルオロメタンスルホネート 300mg、エチル 2-ピペラジン-1-イルアセテート 130mg を実施例 179 と同様に反応させ、標題化合物 259mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.31(t, J=7.2Hz, 3H), 2.53(s, 3H), 2.87(m, 4H), 3.32(m, 4H), 3.36(s, 2H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.25(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(d, J=2.4Hz, 1H), 8.67(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 185



N, N-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

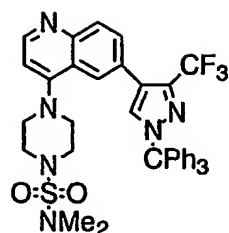
製造例 80 で得られた N, N-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド 68mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 31 化合物) 103mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 116mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.90(s, 6H), 3.22(m, 4H), 3.52(m, 4H), 6.86(d, J=4.8Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 186





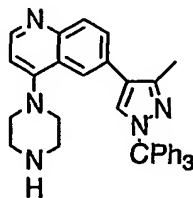
N, N-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

製造例 81 で得られた N, N-ジメチル-4-(6-ブロモ-4-キノリル)-1-ピペラジンスルホンアミド 69 mg、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 31 化合物）95 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 109 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.92(s, 6H), 3.28(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 187



6-(3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル)-4-ピペラジン-1-イル-キノリン

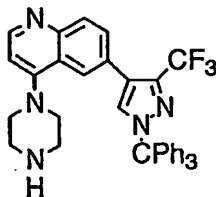
製造例 79 で得られた 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 275 mg、3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 30 化合物）344 mg を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 323 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 3.12~3.26(m, 8H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H),

7.52(s, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 8.67(d, J=5.2Hz, 1H)

### 实施例 188



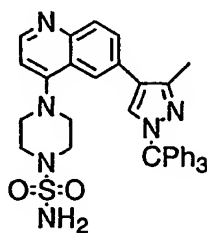
4-ピペラジン-1-イル-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*  
-4-ピラゾリル) キノリン

製造例 79 で得られた粗製の 6-ブロモ-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 2.08 g、3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸（製造例 31 化合物）1.76 g を実施例 168 と同様に反応させ、標題化合物 1.22 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.12~3.26(m, 8H), 6.85(d,  $J$ =5.2Hz, 1H), 7.20(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.58(dd,  $J$ =8.8, 1.6Hz, 1H), 8.01(d,  $J$ =8.8Hz, 1H), 8.15(d,  $J$ =1.6Hz, 1H), 8.70(d,  $J$ =5.2Hz, 1H)

### 实施例 189



4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕  
-1-ピペラジンスルホンアミド

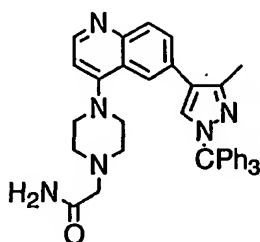
実施例 187 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 54mg、スルファミド 96mg、ジオキサン 5mL の混合物を 4 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮後残渣に酢酸

エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 45 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.54(s, 3H), 3.20~3.38(m, 8H), 6.95(s, 2H), 7.00(d, J=4.8Hz, 1H), 7.15(m, 7H), 7.37(m, 8H), 7.67(s, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(d, J=1.6Hz, 1H), 8.65(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 190



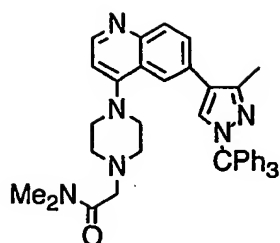
2-{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリン]ピペラジン-1-イル}アセタミド

実施例 187 で得られた 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-ピペラジン-1-イル-キノリン 54 mg、2-クロロアセタミド 9.4 mg、炭酸カリウム 16 mg、ジメチルホルムアミド 3 mL の混合物を 115℃ で 5 時間攪拌した。さらに 2-クロロアセタミド 3 mg を加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、水で 2 回次いで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 41 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.45(s, 3H), 2.75(m, 4H), 3.09(s, 2H), 3.20(m, 4H), 5.49(br, 1H), 6.76(d, J=4.8Hz, 1H), 6.94(br, 1H), 7.16(m, 7H), 7.25(m, 8H), 7.44(s, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.89(d, J=2.0Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 8.60(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 191



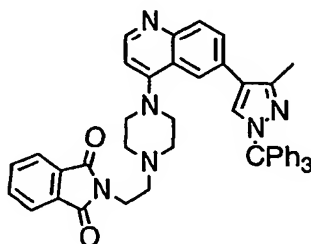
N, N-ジメチル-2- {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} アセタミド

実施例 187 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-ピペラジン-1-イル-キノリン 80 mg、N, N-ジメチル-2-クロロアセタミド 27 mg を実施例 190 と同様に反応させ、標題化合物 84 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 2.84(m, 4H), 2.99(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.30(m, 4H), 3.33(s, 2H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.25(m, 7H), 7.34(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(d, J=2.0Hz, 1H), 8.66(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 192



N- (2- {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} エチル) フタルイミド

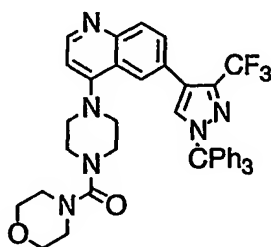
実施例 187 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-ピペラジン-1-イル-キノリン 80 mg、N- (2-ブロモエチル) フタルイミド 46 mg、炭酸ナトリウム 19 mg、アセトニトリル 8 mL の混合物を一夜加熱環流した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲル

ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物 61 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 2.78(m, 6H), 3.20(m, 4H), 3.90(m, 2H), 6.79(d, J=4.8Hz, 1H), 6.94(br, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.73(m, 2H), 7.87(m, 2H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 7.98(d, J=8.8Hz, 1H), 8.64(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 193



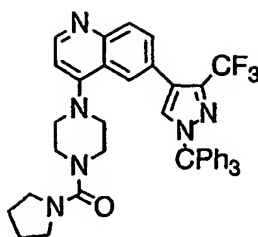
モルホリン {4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} メタノン

実施例 188 で得られた 4-ピペラジン-1-イル-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キノリン 118 mg、トリエチルアミン 61 mg のジクロロメタン溶液を窒素気流中、氷冷下で攪拌しながら、4-モルホリンカルボニルクロリド 35 μL を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物 125 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.22(m, 4H), 3.35(m, 4H), 3.56(m, 4H), 3.73(m, 4H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.54(d, J=0.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 194

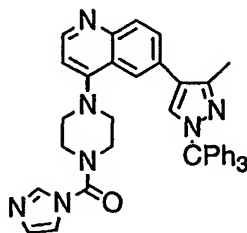


テトラヒドロ-1H-1-ピロリル {4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン  
 実施例 188 で得られた 4-ピペラジン-1-イル-6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) キノリン 118 mg、1-ピロリジンカルボニルクロリド 33  $\mu$ L を実施例 193 と同様に反応させ、標題化合物 126 mg を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.86(m, 4H), 3.22(m, 4H), 3.43(m, 4H), 3.56(m, 4H), 6.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19(m, 7H), 7.36(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.59(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 195



1H-1-イミダゾリル {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} メタノン

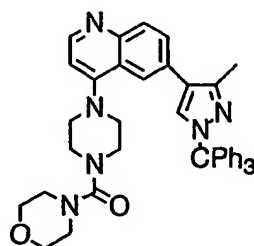
N, N-カルボニルジイミダゾール 110 mg、N-メチルモルホリン 0.24 mL の無水テトラヒドロフラン水溶液 8 mL を窒素気流中室温で攪拌しながら、実施例 187 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) -4-ピペラジン-1-イル-キノリン 321 mg の無水テトラヒドロフラン溶液を徐々に加え、同条件下で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機

層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションし、標題化合物 353mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 3.32(m, 4H), 3.90(m, 4H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.16(d, J=1.2Hz, 1H), 7.24(m, 8H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.67(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=1.2Hz, 1H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 196



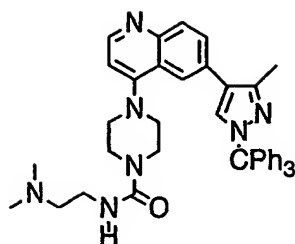
{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} モルホリノメタノン

実施例 195 で得られた 1H-1-イミダゾリル {4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}メタノン 100mg、モルホリン 1mL の混合物を 140℃ で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、標題化合物 96mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.53(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.35(m, 4H), 3.55(m, 4H), 3.73(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.68(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 197



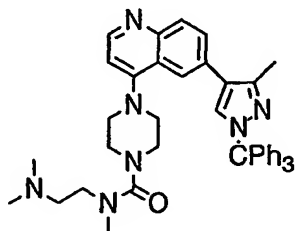
N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド

実施例195で得られた1H-1-イミダゾリル{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}メタノン60mg、N,N-ジメチルエチレンジアミン1mLを実施例196と同様の方法で反応させ、標題化合物29mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.29(s, 6H), 2.51(m, 2H), 2.65(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.38(m, 2H), 3.65(m, 4H), 5.45(brs, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.51(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例198



N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N1-メチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド

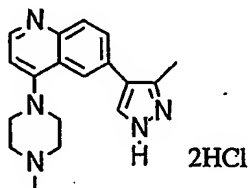
実施例195で得られた1H-1-イミダゾリル{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}メタノン100mg、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン1mLを実施例196と同様の方法で反応させ、標題化合物69mgを淡褐色アモルファスとして得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.28(s, 6H), 2.53(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.25(m, 4H), 3.37(m, 2H), 3.50(m, 4H), 5.45(brs, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.24(m, 7H), 7.33(m, 8H), 7.52(s, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.69(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 199



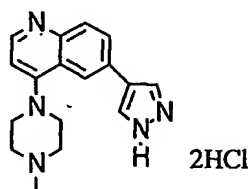
4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

実施例 168 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 247 mg、5 N 塩酸 3.4 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 147 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.86(s, 3H), 3.37~3.65(m, 6H), 4.30(m, 2H), 7.40(d, J=6.4Hz, 1H), 8.02(d, J=1.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.21(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.26(d, J=8.8Hz, 1H), 8.84(d, J=6.4Hz, 1H), 11.75(brs, 1H)

実施例 200



4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

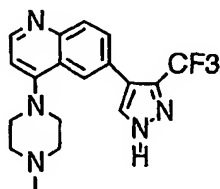
実施例 169 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 186 mg、5 N 塩酸 2.6 mL を実施

例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 1 2 7 m g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O)

δ: 2.89(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.59(m, 4H), 4.10(m, 2H), 7.08(d, J=7.2Hz, 1H), 7.71(d, J=8.8Hz, 1H), 7.77(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.39(d, J=7.2Hz, 1H)

実施例 2 0 1



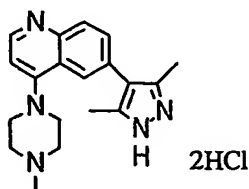
4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン

実施例 1 7 0 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン 1 2 3 m g、トリフルオロ酢酸 0. 7 m L を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 3 5 m g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.44(s, 3H), 2.75(m, 4H), 3.35(m, 4H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=2.0Hz, 1H), 8.74(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 2 0 2



6-(3,5-ジメチル-1H-4-ピラゾリル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン・2塩酸塩

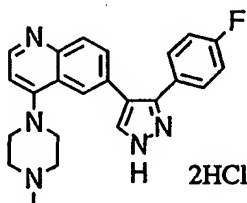
実施例 1 7 1 で得られた 6-(3,5-ジメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 7 5 m g、5 N 塩酸 1 m

しを実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 147 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.31(s, 6H), 2.81(s, 3H), 3.40(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.85(m, 2H), 4.21(m, 2H), 7.40(d, J=6.8Hz, 1H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.27(d, J=8.8Hz, 1H), 8.86(d, J=6.8Hz, 1H), 11.75(brs, 1H)

実施例 203



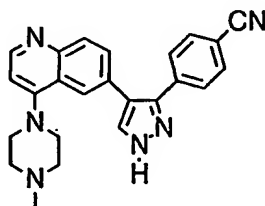
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン・2塩酸塩

実施例 172 で得られた 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾリル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン 371 mg、5N塩酸 4.5 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 201 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.75(s, 3H), 3.18(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.72(m, 2H), 4.05(m, 2H), 7.24(t, J=8.0Hz, 2H), 7.34(d, J=6.4Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.18(m, 2H), 8.81(d, J=6.4Hz, 1H), 11.85(brs, 1H)

実施例 204



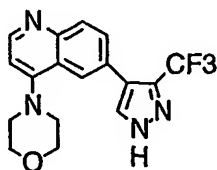
4-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-キノリル]-1H-3-ピラゾリル}ベンゾニトリル

実施例 173 で得られた 4- {4- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -6-キノリル] -1-トリチル-1*H*-3-ピラゾリル} ベンゾニトリル 42 mg、トリフルオロ酢酸 0.21 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 17 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.35(s, 3H), 2.43(m, 4H), 3.11(m, 4H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 7.66(m, 5H), 7.83(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 205



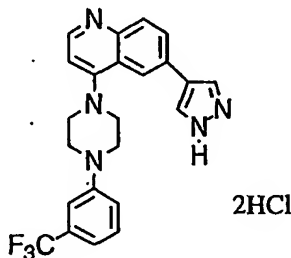
4-6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリルモルホリン

実施例 174 で得られた 4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4-キノリル] モルホリン 122 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 57 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 3.12(m, 4H), 3.84(m, 4H), 7.02(d, J=5.2Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 206



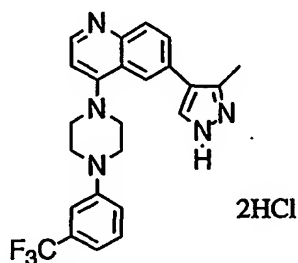
6-(1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]キノリン・2塩酸塩

実施例 175 で得られた 4- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] -6- (1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) キノリン 104 mg、5 N 塩酸 1.2 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 74 mg を黄橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3.60(m, 4H), 4.05(m, 4H), 7.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.22(m, 3H), 7.47(t, J=8.0Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(m, 4H), 8.64(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 207



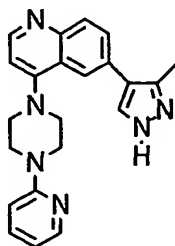
6- (3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] キノリン・2 塩酸塩

実施例 176 で得られた 6- (3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル) -4- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] キノリン 115 mg、5 N 塩酸 1.3 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 68 mg を黄橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.52(s, 3H), 3.59(m, 4H), 4.03(m, 4H), 7.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.22(m, 3H), 7.47(t, J=8.0Hz, 1H), 8.14(m, 4H), 8.67(d, J=7.2Hz, 1H)

実施例 208



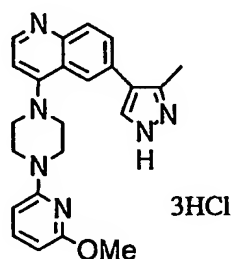
6 - (3 - メチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) - 4 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イル] キノリン

実施例 177 で得られた 6 - (3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル - 4 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イル] キノリン 148 mg、5 N 塩酸 1.9 mL を実施例 162 と同様に反応させ、標題化合物 60 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.60(s, 3H), 3.39(m, 4H), 3.83(m, 4H), 6.71(dd, J=7.6, 5.2Hz, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 6.92(d, J=5.2Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 8.10(m, 2H), 8.24(m, 1H), 8.74(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 209



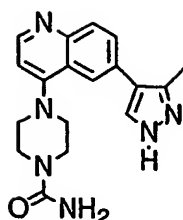
4 - [4 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (3 - メチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) キノリン・3 塩酸塩

実施例 178 で得られた 4 - [4 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - 4 - ピラゾリル) キノリン 120 mg、5 N 塩酸 1.4 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 87 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.48(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.81(m, 4H), 4.03(m, 4H), 6.09(d, J=8.0Hz, 1H), 6.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.21(d, J=7.2Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.14(m, 2H), 8.66(d, J=7.2Hz, 1H)

実施例 210



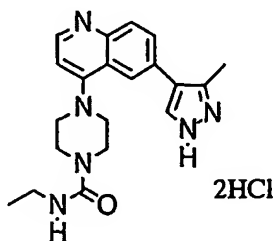
4-〔6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕-1-ピペラジンカルボキサミド

実施例 179 で得られた 4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕-1-ピペラジンカルボキサミド 94 mg、5 N 塩酸 1.3 mL を実施例 162 と同様に反応させ、標題化合物 23 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.47(s, 3H), 3.11(m, 4H), 3.58(m, 4H), 6.10(brs, 2H), 6.98(d, J=5.2Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.94(m, 3H), 8.62(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 211



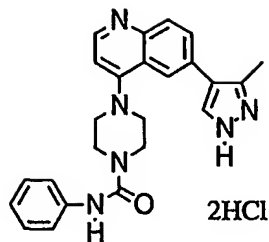
N-エチル-4-〔6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕-1-ピペラジンカルボキサミド・2 塩酸塩

実施例 180 で得られた N-エチル-4-〔6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル〕-1-ピペラジンカルボキサミド 118 mg、5 N 塩酸 1.5 mL を実施例 163 と同様に反応させ、標題化合物 72 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.00(t, J=7.2Hz, 3H), 2.51(s, 3H), 3.06(m, 2H), 3.58(m, 4H), 3.87(m, 4H), 7.16(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.11(m, 3H), 8.64(d, J=6.8Hz, 1H)

## 実施例 2 1 2



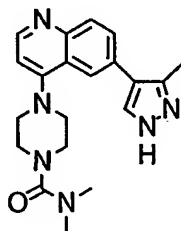
N-フェニル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド・2塩酸塩

実施例 1 8 1 で得られた N1-フェニル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 63 mg、5 N 塩酸 0.7 mL を実施例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 30 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.50(s, 3H), 3.80(m, 4H), 3.98(m, 4H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.22(m, 3H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 8.10(m, 4H), 8.66(d, J=6.8Hz, 1H), 8.70(s, 1H)

## 実施例 2 1 3



N,N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド

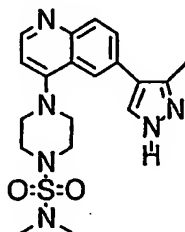
実施例 1 8 2 で得られた N,N-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 38 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 16 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)



$\delta$ : 2.55(s, 3H), 2.91(s, 6H), 3.28(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.88(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.77(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.04(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.10(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.73(d,  $J=5.2$ Hz, 1H)

実施例 2 1 4



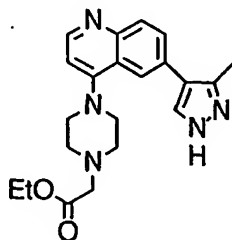
*N,N*-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

実施例 1 8 3 で得られた *N,N*-ジメチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド 3.7 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 1.6 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.54(s, 3H), 2.91(s, 6H), 3.31(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.90(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.77(dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.98(d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.11(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.74(d,  $J=5.2$ Hz, 1H)

実施例 2 1 5



エチル 2-{4-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} アセテート

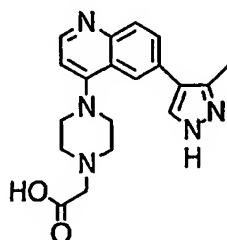
実施例 1 8 4 で得られたエチル 2-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1

H-4-ピラゾリル)-4-キノリル] ピペラジン-1-イル-アセテート 257 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL、ジクロロメタン 5 mL の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を氷水で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後酢酸エチル、水を加えて有機層を分取した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 61 mg を無色アモルファスして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 2.55(s, 3H), 2.90(m, 4H), 3.34(m, 6H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 6.88(d, J=5.2Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.71(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例 216



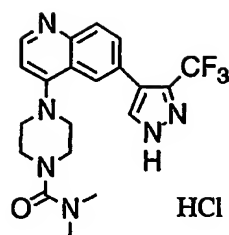
2-{4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}酢酸

実施例 215 の操作において、実施例 215 化合物を抽出後の水層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液及び 2 N 塩酸で pH を約 7 付近に調整し、室温で 4 日間放置した。析出した結晶を濾取して水洗し、標題化合物 63 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.48(s, 3H), 3.07(m, 4H), 3.60(s, 2H), 3.73(m, 4H), 7.18(d, J=6.4Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 8.03(m, 3H), 8.67(d, J=6.4Hz, 1H)

実施例 217



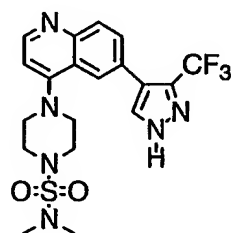
*N*, *N*-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド・塩酸塩

実施例 185 で得られた *N*, *N*-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンカルボキサミド 114 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL を実施例 164 と同様に反応させ、標題化合物 51 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 2.77(s, 6H), 3.40(m, 4H), 3.86(m, 4H), 7.18(d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.02(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.13(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.70(d, *J*=7.2Hz, 1H)

実施例 218



*N*, *N*-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

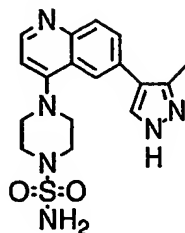
実施例 186 で得られた *N*1, *N*1-ジメチル-4-[6-(3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド 107 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 46 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.90(s, 6H), 3.31(m, 4H), 3.55(m, 4H), 6.91(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=8.8, 2.0Hz, 1H),

7.87(s, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.78(d, J=4.8Hz, 1H)

### 実施例 2 1 9



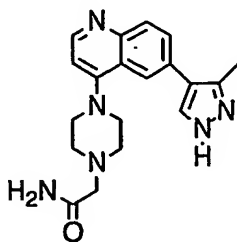
### 4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド

実施例 1 8 9 で得られた 4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジンスルホンアミド 40 mg、5 N 塩酸 0.5 mL を実施例 1 6 2 と同様に反応させ、標題化合物 14 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.48(s, 3H), 3.39(m, 8H), 6.93(s, 1H), 7.01(d, J=4.8Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.93(m, 2H), 8.65(d, J=4.8Hz, 1H)

### 実施例 2 2 0



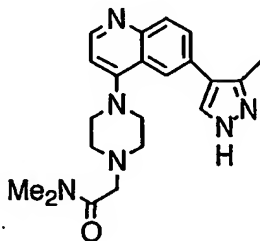
### 2-{4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}アセタミド

実施例 1 9 0 で得られた 2-{4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル}アセタミド 39 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 8 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.48(s, 3H), 2.71(m, 4H), 2.98(s, 2H), 3.23(m, 4H), 6.97(d, J=4.8Hz, 1H), 7.17(s, 1H),  
7.26(s, 1H), 7.84(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.93(m, 2H), 8.62(d, J=4.8Hz, 1H)

実施例 2 2 1



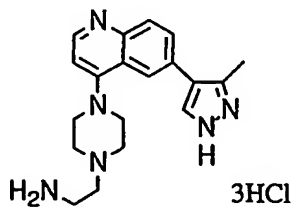
N, N-ジメチル-2- {4- [6- (3-メチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} アセタミド

実施例 1 9 1 で得られた N, N-ジメチル-2- {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} アセタミド 8 2 mg、トリフルオロ酢酸 1 mL を実施例 1 6 5 と同様に反応させ、標題化合物 8 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 2.53(s, 3H), 2.86(m, 4H), 2.99(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.33(m, 6H), 6.87(d, J=4.8Hz, 1H),  
7.74(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.70(d,  
J=4.8Hz, 1H)

実施例 2 2 2



2- {4- [6- (3-メチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} エチルアミン・3 塩酸塩

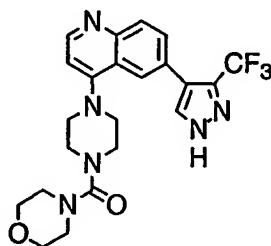
実施例 1 9 2 で得られた N- (2- {4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1 H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジン-1-イル} エチル) フタルイ

ミド 59 mg、ヒドラジン 1 水和物 8  $\mu$ L、エタノール 3 mL の混合物を 3 時間加熱環流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後得られた粗製のアミン体と 5 N 塩酸 0.64 mL を実施例 163 と同様の方法で反応させ、標題化合物 32 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 2.51(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.48(m, 2H), 7.38(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.01(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.21(m, 2H), 8.48(m, 2H), 8.83(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 223



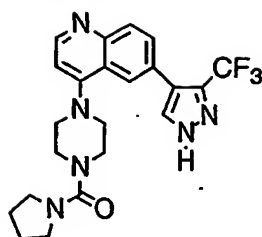
モルホリノ {4-[6-(3-トリフルオロメチルー1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} メタノン

実施例 193 で得られたモルホリノ {4-[6-(3-トリフルオロメチルー1-トリチルー1H-ピラゾリル)-4-キノリル]ピペラジン-1-イル} メタノン 123 mg、トリフルオロ酢酸 1.5 mL を実施例 165 と同様に反応させ、標題化合物 66 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.25(m, 4H), 3.36(m, 4H), 3.57(m, 4H), 3.72(m, 4H), 6.90(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72(dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.77(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 224



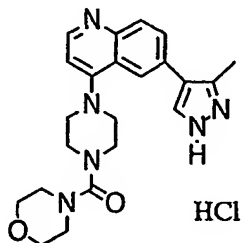
テトラヒドロ-1H-1-ピロリル {4- [6- (3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジーン-1-イル} メタノン

実施例194で得られたテトラヒドロ-1H-1-ピロリル {4- [6- (3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジーン-1-イル} メタノン124mg、トリフルオロ酢酸1.5mLを実施例165と同様に反応させ、標題化合物58mgを無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.88(m, 4H), 3.27(m, 4H), 3.45(m, 4H), 3.59(m, 4H), 6.89(d, J=5.2Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(d, J=2.0Hz, 1H), 8.76(d, J=5.2Hz, 1H)

実施例225



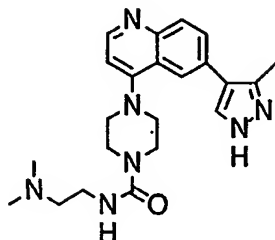
4- [6- (3-メチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジーン-1-イル- (モルホリノ) メタノン・塩酸塩

実施例196で得られた4- [6- (3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル) -4-キノリル] ピペラジーン-1-イル- (モルホリノ) メタノン90mg、5N塩酸1mLを実施例163と同様に反応させ、標題化合物36mgを黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 2.48(s, 3H), 3.19(m, 4H), 3.50(m, 4H), 3.58(m, 4H), 3.88(m, 4H), 7.16(d, J=6.8Hz, 1H), 8.09(m, 4H), 8.66(d, J=6.8Hz, 1H)

#### 実施例 2 2 6

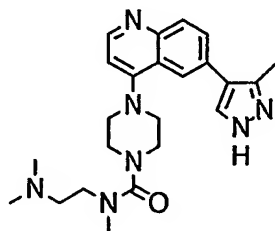


N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド

実施例 1 9 7 で得られた N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド 27 mg、5 N 塩酸 0.32 mL を実施例 1 6 2 と同様に反応させ、標題化合物 1.6 mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e(ESI) 408 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 2 2 7



N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-[6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド・2 塩酸塩

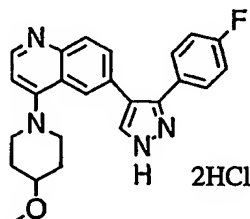
実施例 1 9 8 で得られた N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-1-ピペラジincarボキサミド 67 mg、5 N 塩酸 0.72 mL を実施例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 37 mg を淡黄色結晶として得た。



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 2.48(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.25(m, 2H), 3.53(m, 6H), 3.90(m, 4H), 7.17(d, J=6.8Hz, 1H), 8.10(m, 4H), 8.66(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 2 2 8



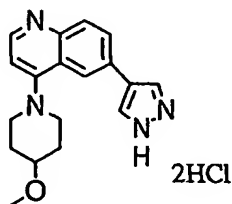
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]-4-(4-メトキシピペリジノ)キノリン・2塩酸塩

製造例 8 2 で得られた 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル 15 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 2 5 化合物) 31 mg を実施例 1 6 8 と同様に反応させ、6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-4-(4-メトキシピペリジノ)キノリンを得た。このものを 5 N 塩酸 1.5 mL を用いて実施例 1 6 3 と同様に反応させ、標題化合物 12 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 1.37-1.50(br, 2H), 1.70-1.80(br, 2H), 3.10-3.70(m, 8H), 7.11(d, J=6.6Hz, 1H), 7.14-7.28(m, 2H), 7.36-7.50(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.90-8.14(m, 3H), 8.58(d, J=6.6Hz, 1H)

実施例 2 2 9



4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

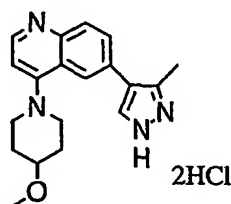
製造例 8 2 で得られた 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチル

エーテル 15 mg と 1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 25 mg から実施例 168 と同様に反応させ、4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例 163 と同様にしてトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 9 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.68-1.84(br, 2H), 2.00-2.16(br, 2H), 3.00-4.06(m, 8H), 7.10-7.22(m, 1H), 7.96-8.36(m, 5H), 8.52-8.64(m, 1H)

実施例 230



4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

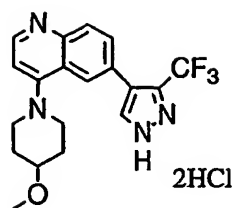
製造例 82 で得られた 1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル 105 mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 180 mg を実施例 168 と同様に反応させ、4-(4-メトキシピペリジノ)-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。このものを製造例 162 と同様の方法でトリチル基を脱保護し、得られた固体を N AM シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製した。残渣をメタノールに溶解し 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 2 mL を加えて溶媒を減圧留去して標題化合物 88 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.67-1.80(br, 2H), 2.02-2.13(br, 2H), 2.40-2.52(br, 3H), 2.93-3.01(m, 2H), 3.25-3.47(m, 6H), 6.94(d, J=4.6Hz, 1H), 7.78-7.98(m, 4H), 8.59(d, J=4.6Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 323(MH<sup>+</sup>)

実施例 231



4-(4-メトキシピペリジノ)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-4-ピラゾリル]キノリン・2塩酸塩

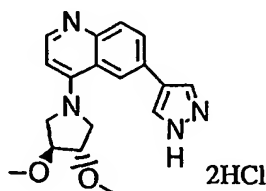
製造例82で得られた1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジルメチルエーテル120mgと3-トリフルオロメチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例31化合物)190mgから実施例168と同様に反応させ、4-(4-メトキシピペリジノ)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キノリンを得た。このものを実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物76mgを無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.67-1.77(br, 2H), 2.02-2.20(br, 2H), 3.30(s, 3H), 3.54-3.65(m, 3H), 3.87-3.95(m, 2H), 7.22(d, J=7.0Hz, 1H), 7.98-8.06(m, 2H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.65(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 377 (MH<sup>+</sup>)

実施例232



4-[(3S, 4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1H-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

製造例83で得られた6-ブロモ-4-[(3S, 4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン110mgと3-メチル-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸(製造例30化合物)180mgから実施例1

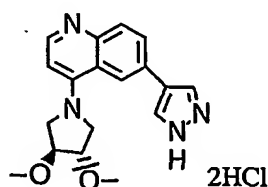
68と同様の方法で4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物90mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.50(s, 3H), 3.35(s, 6H), 3.90-4.15(m, 6H), 6.79(d, J=7.0Hz, 1H), 8.05-8.14(m, 2H), 8.24(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.45(d, J=7.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 339(MH<sup>+</sup>)

実施例233



4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

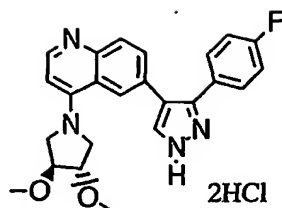
製造例83で得られた6-ブromo-4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]キノリン120mgと1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸190mgから実施例168と同様の方法で4-[(3*S*, 4*S*)-3, 4-ジメトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物103mgを無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ: 3.46(s, 6H), 3.90-4.10(m, 4H), 4.16-4.21(m, 2H), 6.84(d, J=7.4Hz, 1H), 7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 8.29(d, J=7.4Hz, 1H), 8.54(s, 2H), 8.68(d, J=2.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 325(MH<sup>+</sup>)

実施例234



4-[(3S,4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]  
-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-4-ピラゾリル]キノリン・2塩  
酸塩

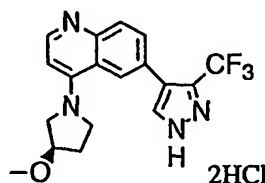
製造例8で得られた6-ブromo-4-[(3S,4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン106mgと3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸211mgから実施例168と同様の方法で4-[(3S,4S)-3,4-ジメトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キノリンを得や。次いで、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物90mgを無色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ:3.40(s, 6H), 3.42-3.54(m, 2H), 3.67-3.73(m, 2H), 3.94(br, 2H), 6.73(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.30(m, 2H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.85(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02-8.16(m, 3H), 8.24(d, J=7.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 419(MH<sup>+</sup>)

実施例235



4-[(3R)-3-メトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-6-[3-  
(トリフルオロメチル)-1H-4-ピラゾリル]キノリン・2塩酸塩

製造例84で得られた6-ブromo-4-[(3R)-3-メトキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]キノリン100mgと3-トリフルオロメチル-1-トリチ

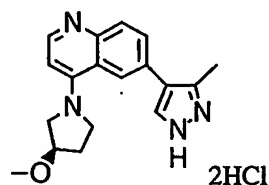
ル-1 *H*-4-ピラゾリルボロン酸 165 mg から実施例 168 と同様の方法で 4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル]キノリンを得た。次いで、実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 68 mg を淡黄色結晶としてを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.02-2.14(m, 1H), 2.20-2.34(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.80-4.26(m, 5H), 6.80(d, J=7.2Hz, 1H), 7.97(d, J=9.0Hz, 1H), 8.07(d, J=9.0Hz, 1H), 8.40-8.44(s, 2H), 8.46(d, J=7.2Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 363 (MH<sup>+</sup>)

実施例 236



4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリン・2塩酸塩

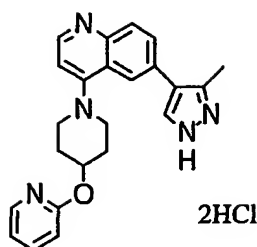
製造例 84 で得られた 6-ブromo-4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]キノリン 100 mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 30 化合物) 144 mg から実施例 168 と同様の方法で、4-[(3*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル]-6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)キノリンを得た。次いで、実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 58 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.02-2.14(m, 1H), 2.20-2.34(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.28(s, 3H), 3.90-4.30(m, 5H), 6.76(d, J=7.2Hz, 1H), 7.98-8.10(m, 3H), 8.38-8.46(m, 2H)

MS m/e(ESI) 309(MH<sup>+</sup>)

実施例 237



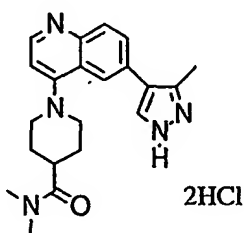
6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリン・2塩酸塩

製造例 85 で得られた 6-ブロモ-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリン 120 mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 140 mg から実施例 168 と同様の方法で 6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-[4-(2-ピリジルオキシ)ピペリジノ]キノリンを得た。続いて、実施例 164 と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物 91 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 1.90-2.02(m, 2H), 2.21-2.32(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.72-3.83(m, 2H), 3.95-4.10(m, 2H), 5.34-5.42(m, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 7.24(d, J=6.8Hz, 1H), 7.72-7.79(m, 1H), 8.04(s, 1H), 8.12-8.21(m, 4H), 8.65(d, J=6.8Hz, 1H)

実施例 238



N4, N4-ジメチル-1-[6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-4-ピペリジンカルボキサミド・2塩酸塩

製造例 87 で得られた N4, N4-ジメチル-1-(6-ブロモ-4-キノリル)-4-ピペリジンカルボキサミド 81 mg と 3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸 99 mg から実施例 168 と同様の方法で N4, N4-ジ

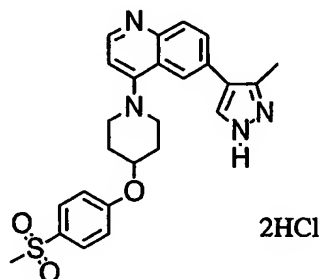
メチル-1-[6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-キノリル]-4-ピペリジんカルボキサミドを得た。続いて、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物62mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.76-1.90(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.82(s, 3H), 3.07(s, 3H), 3.00-3.14(m, 1H), 3.50-3.60(m, 2H), 4.13-4.25(m, 2H), 7.14-7.20(m, 1H), 7.96-8.14(m, 4H), 8.56-8.63(m, 1H)

MS m/e(ESI) 364(MH<sup>+</sup>)

実施例239



6-(3-メチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン・2塩酸塩

製造例89で得られた6-ブロモ-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリン50mgと3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリルボロン酸(製造例30化合物)52mgから実施例168と同様の方法で、6-(3-メチル-1-トリチル-1*H*-4-ピラゾリル)-4-{4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ピペリジノ}キノリンを得た。続いて、実施例164と同様の方法でトリチル基の脱保護と塩酸塩の形成を行い、標題化合物32mgを淡黄色結晶として得た。

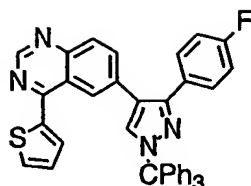
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ: 1.92-2.20(m, 2H), 2.22-2.31(m, 2H), 2.49(s, 3H), 3.16(s, 3H), 3.75-3.84(m, 2H), 3.98-4.06(m, 2H), 4.95-5.02(m, 1H), 7.22-7.28(m, 3H), 7.82-7.88(m, 2H), 8.04(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.13-8.17(m, 2H), 8.64(d, J=6.8Hz, 1H)

MS m/e(ESI) 463(MH<sup>+</sup>)



## 実施例 240



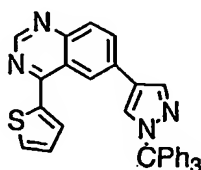
6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]-  
4-(2-チエニル)キナゾリン

製造例 96 で得られた化合物 6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン 0.1 g と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 0.2 g から実施例 168 と同様の方法で、標題化合物 0.2 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.08-7.00 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 6H), 7.38-7.30 (m, 9H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.85-7.54 (m, 2H), 7.85 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.6Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)

## 実施例 241



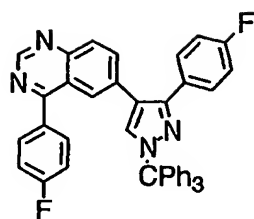
4-(2-チエニル)-6-(1-トリチル-1H-4-ピラゾリル)キナゾリン

製造例 96 で得られた 6-ブロモ-4-(2-チエニル)キナゾリン 50 mg と 1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 80 mg から実施例 168 と同様の方法で標題化合物 89 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19-7.28 (m, 7H), 7.33-7.38 (m, 9H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.96 (dd, J=2.0, J=8.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.21 (s, 1H)

## 実施例 242



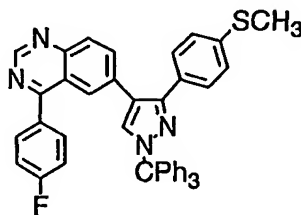
4-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル]キナゾリン

製造例 97 で得られた 6-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)キナゾリン 96 mg と 3-(4-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 25 化合物) 210 mg から実施例 168 と同様の方法で標題化合物 150 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.14-7.42 (m, 21H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 9.23 (s, 1H)

実施例 243



4-(4-フルオロフェニル)-6-{3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリル}キナゾリン

製造例 97 で得られた 6-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)キナゾリン 100 mg と 3-[4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-トリチル-1H-4-ピラゾリルボロン酸 (製造例 26 化合物) 240 mg から実施例 168 と同様の方法で標題化合物 230 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.50 (s, 3H), 7.07-7.18 (m, 8H), 7.29 (s, 3H), 7.32-7.40 (m, 10H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.69 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.00-8.08 (m, 2H), 9.25 (s, 1H)

実施例 244